

CETUXIMAB A IRINOTECAN V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU – PILOTNÍ VÝSLEDKY Z MASARYKOVA ONKOLOGICKÉHO ÚSTAVU

CETUXIMAB AND IRINOTECAN FOR THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER – PILOT RESULTS FROM MASARYK MEMORIAL CANCER INSTITUTE

NĚMEČEK RADIM¹, KOCÁKOVÁ ILONA^{1,2}, KOCÁK IVO^{1,2}, SVOBODA MAREK^{1,2}, LAKOMÝ RADEK^{1,2}, POPRACH ALEXANDR¹, VYSKOČIL JIŘÍ¹, VYZULA ROSTISLAV^{1,2}

¹KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

²LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Souhrn

Východiska: Kombinace cetuximabu s irinotekanem je účinnou alternativou v rámci druhé a další linie protinádorové léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Uvedený režim je obecně indikován po selhání předchozí léčby irinotekanem u pacientů s pozitivní nádorovou expresí receptoru EGFR. Obsahem tohoto sdělení jsou výsledky retrospektivní analýzy souboru pacientů léčených cetuximabem s irinotekanem v Masarykově onkologickém ústavu. **Soubor pacientů a metody:** V době od července 2005 do února 2008 bylo do souboru zařazeno celkem 47 pacientů. Primárním cílem bylo vyhodnocení léčebné odpovědi, času do progresu a celkového přežití, sekundárním cílem pak vyhodnocení toxicity léčby a stanovení vlivu jednotlivých faktorů na léčebnou odpověď. Data byla statisticky zpracována pomocí Gehan-Wilcoxonova nebo χ -kvadrátového testu, křivky přežití byly sestrojeny Kaplan-Meierovou metodou. Za signifikantní byly považovány výsledky s hodnotou $p < 0,05$. **Výsledky:** Ze 42 hodnotitelných pacientů byla zaznamenána léčebná odpověď (dosažení kompletní nebo parciální remise) u 15 pacientů (35,7%) a kontrola onemocnění (kompletní či parciální remise nebo stabilizace onemocnění) u 30 pacientů (71,4%) při mediánu času do progresu 6,4 měsíců (interval 1,5-25 měsíců). K datu zpracování výsledků (medián follow-up 9,2 měsíců, rozmezí 2,5-27 měsíců) žije 26 pacientů. Medián celkového přežití od zahájení léčby cetuximabem je 17,1 měsíců. Z prognostických faktorů jsme prokázali korelaci mezi stupněm kožní toxicity a odpovědí na léčbu ($p=0,05$) i časem do progresu ($p=0,01$), naopak stupeň nádorové exprese EGFR nevykazoval podobný vztah. Kombinace irinotekanu s cetuximabem byla efektivní i u 57% pacientů (8 ze 14) původně rezistentních na podání irinotekanu.

Závěry: Potvrdili jsme účinnost kombinace irinotekanu s cetuximabem u předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Naše optimistické výsledky je však třeba validovat s časovým odstupem. Do budoucna je nutné věnovat zvýšenou pozornost vyšetření nových molekulárních prediktivních markerů odpovědi na cetuximab (mutace K-ras, počtu kopií EGFR genu) a tím zajištění racionální indikace této ekonomicky náročné léčby.

Klíčová slova: cetuximab, irinotekan, kolorektální karcinom.

Summary

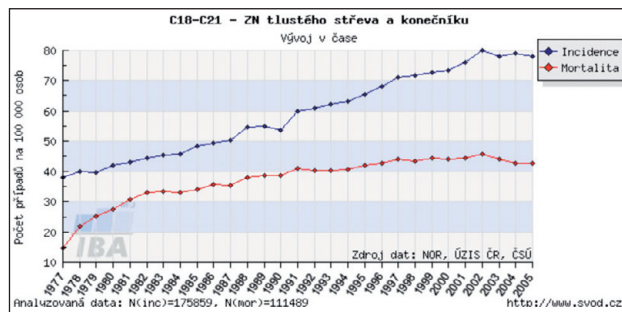
Backgrounds: Combination of cetuximab and irinotecan is an efficacious second- (and further-) -line treatment-alternative in patients with EGFR-positive metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan. In this retrospective study we present treatment results of patients treated combination of cetuximab and irinotecan in Masaryk Memorial Cancer Institute. **Patients and Methods:** Results were collected on forty-seven patients who started the therapy from July 2005 to February 2008. Primary outcomes were: response rate, time to progression and overall survival. Secondary outcomes were: treatment-related toxicity and identification of any predictive and prognostic markers. P-value was based on Gehan-Wilcoxon test or chi-square test and P-values $\leq 0,05$ were considered significant. The Kaplan-Meier method was used to estimate overall (OS) and progression-free survival (PFS). **Results:** Forty-two patients were valuable for the treatment response. Objective response rate (complete and partial remission) was 35,7% (15 patients) and disease control (response and disease stabilization) was achieved in 30 patients (71,4%). The median time to progression was 6,4 months (range 1,5-25 months). On the date of statistical processing (median follow-up: 9,2 months, range 2,5-27 months) there were 26 patients alive and the median overall survival was 17,1 months. We have confirmed correlation between the grade of the skin rash and the treatment response ($p=0,05$) and time to progression ($p=0,01$), on the other hand there was no association between EGFR expression and these parameters. The therapy was also effective in 8 of 14 patients (57%), who had documented resistance to irinotecan. **Conclusions:** We have confirmed the efficacy of cetuximab and irinotecan combination for the therapy of patients with pretreated metastatic colorectal cancer. Our results are optimistic, but have to be validated in the course of time. The existence of nonresponding patients and by reason of pharmacoeconomy, we should give attention to the new molecular predictive and prognostic markers such as: K-ras-mutation and EGFR gene copy number.

Keywords: cetuximab, irinotecan, colorectal cancer.

Úvod:

Kolorektální karcinom (CRC) je jedním z nejfrekventovanějších nádorových onemocnění vůbec. Pomineme-li nádory kůže, představuje CRC v České republice 3. nejčastější malignitu u mužů (hned za nádory plic a prostaty) a 2. nejčastější malignitu u žen (po karcinomu prsu).

Jak ukazují data z Národního Onkologického Registru (Graf č.1), incidence tohoto onemocnění neustále narůstá, zatímco mortalita v poslední době stagnuje (ročně zemře na následky CRC v ČR cca 4500 lidí) (1). V celosvětovém žebříčku incidence si Česká republika dlouhodobě udržuje smutné druhé místo.



Graf č. 1: Incidence a mortalita CRC v ČR dle NOR (upraveno podle SVOD)

Přibližně čtvrtina pacientů je diagnostikována ve IV.klinickém stadiu, u dalších 50% pacientů nastává relaps a generalizace onemocnění v pozdější době. Nejčastěji dochází k metastatickému postižení jater.

Jedině radikální chirurgické odstranění metastáz – především jaterních, eventuálně plicních – přináší možnost dlouhodobého přežití pacientů. Tato metoda je však technicky možná jen shruba u 20% pacientů. Většina pacientů je tak odkázána na systémovou paliativní chemoterapii (CHT), jejímž hlavním cílem je prodloužení života pacientů a zlepšení jeho kvality.

Randomizované studie III. fáze přinášejí nezvratné důkazy o tom, že paliativní CHT prodlužuje medián přežití a zlepšuje kvalitu života ve srovnání s použitím pouze nejlepší podpůrné léčby (best supportive care - BSC). Medián přežití u pacientů léčených CHT se pohybuje mezi 11–17 měsíci ve srovnání s 5 měsíci při BSC. Téměř půl století se v léčbě kolorektálního karcinomu používá antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU) modulovaný leukovorinem (folinic acid - FA) – režim FU/FA – v bolusovém nebo kontinuálním podání. K parciální remisi onemocnění dochází přibližně u 20% nemocných s mediánem přežití 10–12 měsíců (2-7). Přidání irinotekanu k FU/FA režimu – režim (FOLFIRI) – nebo oxaliplatinu – režim (FOLFOX) – zvyšuje procento léčebných odpovědí (RR: 50%) a zlepšuje přežití nemocných (OS přesahuje 17 měsíců). V případě, že je pacient léčen sekvenčně kombinovanou chemoterapií s 5-fluorouracilem, irinotekanem a oxaliplatinou, jsou léčebné výsledky nejlepší a medián přežití přesahuje 20 měsíců. Tato léková kombinace představuje v současnosti zlatý standard chemoterapie metastatického onemocnění (8-11).

Překážkou déletrvajícího úspěchu léčby je však neselektivita cytotoxických látek a postupný rozvoj rezistence

nádorových buněk. Důsledkem neselektivity cytostatik je poškození rychle se množících buněk kostní dřeně a sliznice zažívacího traktu, které rezultuje v nutnost redukce dávky a tím i dosažení horší léčebné odpovědi. Suboptimální dávkování cytostatik (mimo jiné) pak vede k postupnému rozvoji rezistence nádorových buněk a k vymizení efektu původně účinné léčby.

V posledních letech se pozornost celé onkologické veřejnosti obrací k molekulárním mechanismům vzniku a rozvoje nádorového onemocnění a možnostem jejich terapeutického ovlivnění. Byla identifikována řada klíčových molekul uvnitř signálních drah regulujících růst, diferenciaci a apoptosu nádorových buněk, které je možné cíleně terapeuticky ovlivnit.

Cílená léčba (targeted therapy) metastatického CRC (mCRC) je v současnosti zaměřena na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) a na ligand receptoru pro vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF). Proti oběma uvedeným molekulám byly vyvinuty monoklonální protilátky a byla ověřena jejich účinnost v praxi.

Předmětem naší práce jsou pacienti s mCRC, u kterých byla společně s chemoterapií použita cílená léčba cetuximabem, chimerickou monoklonální protilátkou proti EGFR. Zvýšená exprese tohoto tyrozinkinázového receptoru označovaného též HER-1 (erbB-1) byla prokázána u většiny pacientů s mCRC (12-14). EGFR se skládá z extracelulární domény vázající ligand, transmembránového segmentu a intracelulární domény, se kterou je spojena tyrozinkinázová aktivita zodpovědná za přenos signálu. Vazbou ligandu (epidermální růstový faktor, EGF nebo transformační růstový faktor- α , TGF- α) na receptor dochází k tvorbě heterodimerických receptorových komplexů s následnou aktivací, tj. autofosforylací, tyrozinkinázové domény (15-16). Aktivace EGFR receptoru vede ke zvýšenému přežívání a proliferaci nádorových buněk, k angiogenezi, dále podporuje migraci, invazi a v důsledku toho i metastazování. Blokáda EGFR cetuximabem vede k inhibici výše uvedených dějů a indukuje apoptosu nádorových buněk (17-21).

V kombinaci s chemoterapií vykazuje cetuximab synergický protinádorový účinek. Na této premisi byla založena klinická studie EMR 62202-007 'BOND', která ve 2 ramenech srovnávala léčbu samotným cetuximabem s kombinací cetuximabu a irinotekanu u pacientů s mCRC (22). Podmínkou zařazení pacientů do studie byla pozitivní nádorová exprese EGFR a selhání předchozí léčby irinotekanem. V kombinovaném rameni bylo dosaženo celkové odpovědi (response rate – RR, tj. kompletní remise – CR + parciální remise - PR) u 23% pacientů a klinického benefitu (CR + PR + stabilizace onemocnění - SD) u 56% pacientů při mediánu času do progresu (time to progression – TTP) 4,1 měsíce a mediánu přežití od zahájení léčby cetuximabem (overall survival - OS) 8,6 měsíců.

Na základě těchto výsledků byla kombinace irinotekan / cetuximab kategorizována a zařazena do léčby pacientů s mCRC exprimujících EGFR po selhání léčby irinotekanem ve Spojených státech amerických a od července 2005 se používá také v České republice. Naše zkušenosti s léčbou uvedenou kombinací prezentujeme v tomto článku.

Soubor pacientů a metody:

V době od 1.7.2005 do 29.2.2008 byla v MOU zahájena léčba cetuximabem v kombinaci s irinotekanem u 47 pacientů, kteří splnili následující podmínky: mCRC, předléčenost irinotekanem, pozitivní nádorová exprese EGFR, performance status (PS) 0-1 dle ECOG, přiměřené hematologické, renální a jaterní funkce (hemoglobin > 90 g/l, trombocyty > 100x10⁹/l, leukocyty nad 3x10⁹/l, neutrofilů nad 1,5x10⁹/l, sérový kreatinin ≤ 1,5 násobku horní hranice normy /HHN/, transaminázy ≤ 5 násobku HHN a bilirubin ≤ 1,5 násobku HHN), absence metastáz v centrálním nervovém systému (hodnocená klinicky), podpis informovaného souhlasu. Nádorová exprese EGFR byla stanovena na základě imunohistochemického vyšetření pomocí monoklonálních protilátek (komerčně dostupný kit PharmDX DAKO, nebo protilátka ZYMED).

Léčebné schema bylo založeno na aplikaci cetuximabu: úvodní dávka 400 mg/m² tělesného povrchu intravenózně pomocí infuzní pumpy po dobu 120 minut, následně pravidelná týdenní aplikace 250mg/m² po dobu 60 minut. Před zahájením každé aplikace byli pacienti premedikováni antihistaminikem pro nebezpečí alergické reakce. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení byly pečlivě monitorovány vitální funkce. Irinotekan se podával za 1 hodinu po ukončení aplikace cetuximabu. Doporučená dávka byla 350 mg/m² tělesného povrchu jedenkrát za 3 týdny (23). Pokud předcházela v minulosti radioterapie na oblast pánve, dávka irinotekanu byla snížena na 300 mg/m². Cyklus byl opakován každé 3 týdny. Léčebná odpověď byla hodnocena dle RECIST kritérií vždy po 3-4 cyklech bio-chemoterapie. Léčba probíhala do progresu onemocnění, závažné toxicity, nebo byla ukončena z rozhodnutí nemocného. Toxicita léčby byla hodnocena na základě kritérií NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria v.2,0 a v. 3,0; <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc>) a gradována do stupňů G0 (žádná toxicita) až G4 (maximální toxicita).

Follow-up studie se pohyboval v rozmezí od 2,3 do 26,7 měsíců s mediánem 9,2 měsíců. Ke konci sledovaného období bylo hodnotitelných celkem 42 z původně zařazených 47 pacientů (u 1 pacienta došlo i přes premedikaci antihistaminikem k těžké anafylaktické reakci již při první aplikaci cetuximabu a proto musel být z další léčby vyřazen, 1 pacient upřednostnil záhy po 2. aplikaci bio-chemoterapie alternativní léčbu a k dalším kontrolám se nedostavil a další 3 pacienti byli zařazení do léčby až v průběhu ledna či února roku 2008 a tudíž efekt jejich léčby dosud nebylo možno spolehlivě zhodnotit).

Statistické vyhodnocení výsledků

Pro statistické zpracování získaných dat byl použit software MedCalc (www.molmine.com). Rozdíly ve sledovaných jevech mezi pacienty s dobrou a špatnou odpovědí na léčbu byly po převedení do kategoriálních dat analyzovány pomocí kontingenčních tabulek a Chí-kvadrátového testu. Analýzy přežití jsme provedli s pomocí Kaplan-Meierových křivek přežití a long-rank testu.

Výsledky:

Charakteristika souboru:

V souboru 42 hodnotitelných pacientů dominovali muži (35/7) s mediánem věku 58,5 let (rozmezí 36-74 let). U 29 pacientů (69%) šlo již iniciálně o metastatický kolorektální karcinom. Při zahájení léčby se v 83% případů (35 pac.) jednalo o vícečetné orgánové postižení, medián postižených lokalit 2, nejčastějším místem orgánové diseminace byla játra (39pac.), dále plíce (21 pac.) a retroperitoneální lymfadenopatie u16 pac. (tabulka č.1). Léčba probíhala z 69% v rámci 3. linie paliativní chemoterapie (29 pac.), u 9 pac. (21,5%) se jednalo o léčbu 4. či 5. linie. Všichni pacienti byli předléčeni fluoropyrimidiny (5-fluorouracil, kapecitabin) a irinotekanem, 88% pacientů pak oxaliplatinou a 21% pacientů bevacizumabem. Prakticky u všech byl ještě před zahájením naší léčby chirurgicky řešen primární nádor, v léčebném algoritmu metastatického onemocnění byla u některých pacientů indikována i radiofrekvenční ablace (11 pac.) nebo resekce jaterních (14 pac.) či plicních metastáz (3 pac.) (tabulka č.2). Počet podaných 3-týdenních cyklů se pohyboval v rozmezí 3-29, medián 7 podaných cyklů. Léčba byla k výše uvedenému datu ukončena u 31 pacientů (z toho u 29 pac. pro progresi onemocnění, u 1 pac. pro kožní a gastrointestinální toxicitu léčby, u 1 pac. byla léčba ukončena po dosažení CR), dalších 11 pacientů v léčbě pokračuje. Dle uvážení klinika byla při výskytu závažné toxicity redukována dávka léčiv v souladu s pokyny výrobce uvedenými v SPC (Souhrn údajů o přípravku).

Počet zařazených pacientů	47
Počet hodnotitelných pacientů	42
Muži/ženy	35/7
Medián věku	58,5 let
Věkové rozmezí	36-74 let
Performance status	
PS 0	25
PS 1	17
Lokalizace primárního tumoru	
Kolon	25
Rektum	17
Klinické stádium v době diagnózy	
Klinické st. II	3 (7%)
Klinické stádium III	10 (24%)
Klinické stádium IV	29 (69%)
Počet metastatických lokalit	
Medián / rozmezí	2 / 1-7
Jednoorgánové postižení	7 pac. (17%)
Víceorgánové postižení	35 pac. (83%)
Nejčastější metastatické lokality	
Játra	39 pac.
Plíce	21 pac.
Retroperitoneální lymfadenopatie	16 pac.
Peritoneální a mezenterální meta	7 pac.
Lokální recidiva	7 pac.
Periferní patol. lymfatické uzliny	3 pac.

Tabulka č. 1: Charakteristika souboru

původní práce

Počet hodnotitelných pacientů	42 pac.
Adjuvantní chemoterapie	
ANO	11
NE	31
Počet linií předchozí paliativní chemoterapie	
1. linie	4 (9,5%)
2. linie	29 (69%)
3. linie	6 (14%)
4. linie	3 (7%)
Necytotoxická terapie, chirurgická a jiná	
Resekce primárního tumoru	41 pac.
Resekce jaterních MTS	14 pac.
Resekce plicních MTS	3 pac.
Radiofrekvenční ablace jater. MTS	11 pac.
Biologická léčba	9 pac.
Bevacizumab	9

Tabulka č. 2: Charakteristika souboru II

Léčebná odpověď:

Dle zobrazovacích metod (CT, MR) a hodnot nádorových markerů byla zaznamenána CR u 1 pac. (2,4%), PR u 14 pac. (33,3%) a SD u 15 pac. (35,7%). Celková odpověď na léčbu činila 35,7% a kontrola onemocnění (klinický benefit) 71,4% pacientů. Vysokou protinádorovou účinnost režimu vystihuje i pokles nádorových markerů v průběhu terapie (tabulka č. 3). Léčba výše uvedenou kombinací byla efektivní také u 8 léčených pacientů ze 14 (57%), u kterých na dřívější podání irinotekanu nebyla zaznamenána žádná léčebná odpověď.

Čas do progresse onemocnění a přežití pacientů:

Čas do progresse onemocnění (TTP) se pohyboval v rozmezí 1,5-25 měsíců s mediánem TTP 6,4 měsíců. K datu vyhodnocení studie (medián follow-up 9,2 měsíců; rozmezí 2,5-27 měsíců) žije celkem 26 pacientů (62 %), 16 pacientů zemřelo. Medián přežití od zahájení léčby cetuximabem byl 17,1 měsíců (rozmezí přežití 2,3-26,7 měsíců), medián přežití od zahájení terapie pro metastatické onemocnění byl 38,8 měsíců (rozmezí 10,5-73,3 měsíců) (tabulka č.4). Nutno ovšem podotknout, že výsledky mediánů přežití jsou do jisté míry ovlivněny nízkým počtem dosud zemřelých pacientů.

Toxicita léčby:

Maximální zaznamenaná toxicita léčby je shrnuta v tabulce č. 5 – dominoval průjem, nevolnost a akneiformní exantém (G2 v 64% případů), jednalo se však především o mírnější stupně toxicity G 0-2 a léčba byla pacienty většinou velmi dobře tolerována. Ukončení léčby z důvodu toxicity bylo nutné pouze u 1 pacienta, a to z důvodu těžké kožní a gastrointestinální toxicity (akneiformní exantém G3-4, diarrhea G3).

Prognostické faktory:

Vyhodnocovali jsme závislost mezi jednotlivými charakteristikami pacientů a tumorů na straně jedné, a léčebnou od-

Počet hodnotitelných pacientů	42 pac.
Celkový počet podaných cyklů	356
rozmezí/medián	3-29 / 7
Léčba ukončena	31 pac.
počet podaných cyklů: rozmezí/medián	3-29 / 6
Léčba pokračuje	11 pac.
počet podaných cyklů: rozmezí/medián	3-23 / 9
Léčebná odpověď dle RECIST	
Kompletní remise (CR)	1 pac.(2,4%)
Parciální remise (PR)	14 pac.(33,3%)
Stabilizace onemocnění (SD)	15 pac.(35,7%)
Progrese onemocnění (PD)	12 pac.(28,6%)
RR (CR + PR)	15 pac. (35,7%)
Disease Control (CR +PR + SD)	30 pac. (71,4%)
Léčebná odpověď dle TM	
CEA před léčbou: rozmezí/ medián	1,3-3594 / 120,45
CEA v průběhu terapie: rozmezí/ medián	0,8-1256 / 19,05
CA 19-9 před léčbou: rozmezí/ medián	0,4-2083,3 / 175,1
CA19-9 v průběhu terapie: rozmezí/ medián	0-1648,4 / 21,3
Léčebná odpověď ve vztahu k expresi EGFR	
EGFR +1: 7 pac.	3x PR, 3x SD, 1x PD
EGFR +2: 15 pac.	3x PR, 6x SD, 6x PD
EGFR +3: 18 pac.	1x CR, 7x PR, 5x SD, 5xPD
EGFR statut neznámý	2 pac.
Léčebná odpověď ve vztahu k předchozí senzitivitě na irinotekan	
senzitivita na irinotekan : 27 pac. → senzitivita na cetuximab + irinotekan: 21 pac.	
rezistence na irinotekan: 14 pac. → senzitivita na cetuximab + irinotekan: 8 pac.!!!	

Tabulka č. 3: Výsledky léčby

Čas do progresse onemocnění		
Rozmezí / medián	1,5 – 25 m	6,4 m
Přežití od zahájení léčby cetuximabem		
Rozmezí / medián	2,3 – 26,7 m	17,1 m
Přežití od zahájení léčby pro metastat. onemocnění		
Rozmezí / medián	10,5 – 73,3 m	38,8 m

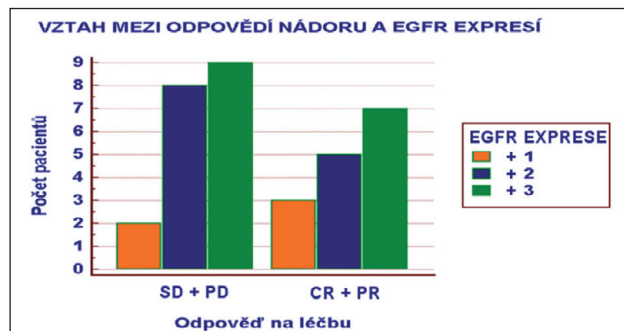
Tabulka č. 4: Vyhodnocení parametrů času do progresse a přežití.

Grade	neutropenie	leukopenie	trombopenie	nauzea	vomitus	průjem	afy	exantém
0	57%	55%	88%	29%	62%	33,5%	90,5%	0
I	14%	26%	12%	52%	19%	28,5%	9,5%	14%
II	19%	17%	0	17%	14%	19%	0	64%
III	10%	2%	0	2%	5%	19%	0	17%
IV	0	0	0	0	0	0	0	5%

Tabulka č. 5: Vyhodnocení maximální dosažené toxicity léčby dle NCI-CTC kritérií

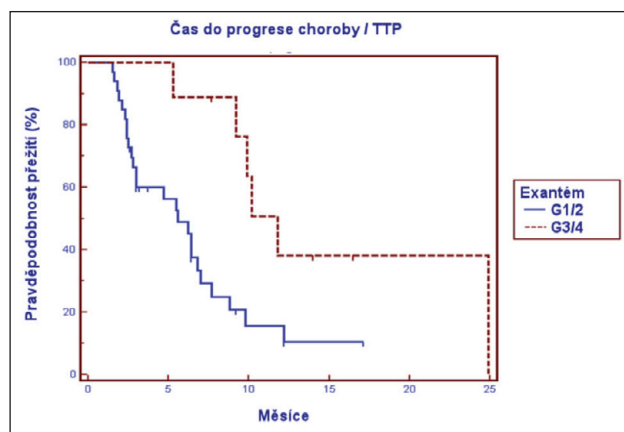
povědí a časem do progresse na straně druhé. Stupeň nádorové exprese EGFR nekoreloval s léčebnou odpovědí, ve skupinách pacientů s odpovědí na léčbu i bez odpovědi byl vyrovnaný poměr zastoupení jednotlivých stupňů exprese EGFR (graf č. 2). Naopak při hodnocení kožního exantému byla prokázána statisticky signifikantní korelace mezi stupněm exantému a léčebnou odpovědí ($p=0,05$) i časem do progresse ($p=0,01$). Pacienti s akneiformním exantémem grade 3 a více vykazovali výrazně lepší léčebné výsledky než pacienti s méně výraznou kožní toxicitou (graf č. 3, 4). Z dalších sledovaných závislostí (performance status, věk, stadium v době diagnózy, počet metastatických loka-

lit, linie protinádorové léčby a odpověď na předchozí irinotekan) žádná neprokázala signifikantní vliv na léčebnou odpověď nebo čas do progresu.



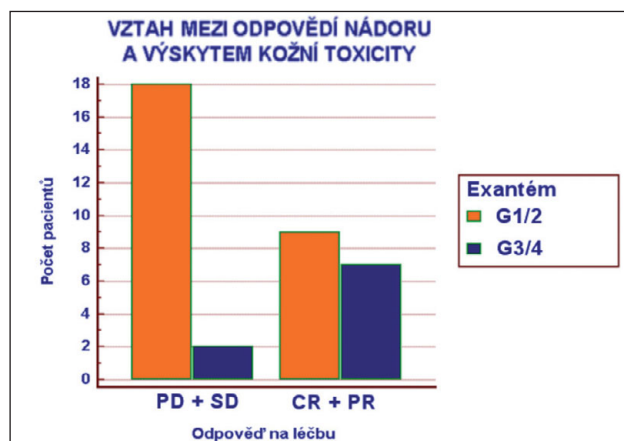
Graf č. 2: Vztah mezi celkovou objektivní odpovědí nádoru a expresí EGFR

Komentář: nebyl zjištěn žádný vztah mezi nádorovou expresí EGFR a odpovědí nádoru na léčbu cetuximabem a irinotekanem.



Graf č. 3: Kaplan-Meierovy křivky přežití (čas do progresu onemocnění - TTP) u pacientů s mCRC léčených cetuximabem a irinotekanem v závislosti na stupni kožní toxicity (exantému) doprovázejícího léčbu cetuximabem.

Komentář: červená křivka – pacienti s exantémem stupně (G) 3 a 4, modrá křivka – pacienti s exantémem G 1 a 2. Pacienti s vyšším stupněm kožní toxicity (exantému) měli statisticky signifikantně delší čas do progresu choroby ($p=0,01$, Long-rank test).



Graf č. 4: Vztah mezi celkovou objektivní odpovědí nádoru a stupněm kožního exantému

Komentář: Pacienti s výskytem kožního exantému o vyšším stupni toxicity (G3/4) častěji odpovídali na kombinovanou terapii s cetuximabem a irinotekanem ($p=0,05$, χ^2 -kvadrátový test). G - stupeň kožní toxicity.

Diskuse:

Léčba kolorektálního karcinomu je vzhledem k vysoké incidenci tohoto onemocnění v současnosti jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí v onkologii solidních nádorů. Právě objev cílené léčby výrazně zlepšil léčebné výsledky a probíhající výzkum přináší naději na další prodloužení života pacientů a zlepšení jeho kvality.

Vzhledem k obecně vysoké ceně monoklonálních protilátek je však v poslední době kladen velký důraz na výzkum prediktivních parametrů odpovědi na cílenou biologickou léčbu, neboť ne každému pacientovi tato léčba přináší terapeutický benefit.

V současné době je výzkum zaměřen na analýzu signální dráhy EGFR:

1/ Analýza nádorové exprese EGFR na úrovni receptoru:

Na rozdíl od karcinomu prsu, kde imunohistochemické vyšetření HER 2-statutu s vysokou pravděpodobností predikuje odpověď na monoklonální protilátku anti-HER 2 trastuzumab, u EGFR tato závislost neplatí. Bylo opakovaně prokázáno, že i část pacientů s negativní expresí receptoru na povrchu buňky (více než 25%) odpoví na cetuximab a naopak. Tyto závěry potvrzuje i naše studie. Vyšetření exprese EGFR je sice stále podmínkou zahájení léčby cetuximabem, jedná se však již spíše o indikaci pojišťovny než o indikaci klinickou.

2/ Analýza genové exprese EGFR :

Počet kopií genu pro EGFR v jádře buňky je možné analyzovat pomocí metody FISH (fluorescenční in-situ hybridizace), jejímž výsledkem je EGFR GCN (gene copy number). Na základě proběhlých studií bylo zjištěno, že odpověď mCRC na anti-EGFR protilátku může pozitivně souviset s EGFR GCN (24). Sartore-Bianchi et al. prokázali, že s narůstajícím počtem kopií genu pro EGFR se statisticky signifikantně zlepšuje i odpověď na léčbu (s 98% specifitou). Hranice pozitivitivity (tzv. cut off) EGFR GCN byla v jejich studii stanovena na 2,47. Pacienti s EGFR GCN > 2,47 měli výrazně lepší celkovou odpověď na léčbu s panitumumabem (monoklonální protilátka proti EGFR) oproti ostatním (RR 30% vs 0%, $p=0,0009$). Naopak nejmenší pravděpodobnost léčebné odpovědi byla u pacientů s EGFR GCN ≤ 2 . Autoři dále zjistili, že k jednoduchému screeningu pacientů neodpovídajících na léčbu lze použít i ekonomicky výhodnějšího vyšetření disomie chromosomu 7 (24). Výsledky jsou však ovlivněny nízkým počtem zařazených pacientů (58 pac.).

U pacientů, léčených pouze symptomatickou léčbou, nebyl zjištěn rozdíl v čase do progresu mezi skupinou s GCN nad a pod cut off. O EGFR GCN je tedy možné uvažovat jako o pozitivním prediktivním markeru odpovědi na anti-EGFR terapii.

3/ Analýza mutace K-ras

Mutace K-ras vede k patologické aktivaci Ras/Raf/MAP-Kinázoové signální dráhy nezávisle na stavu stimulace EGFR svými fyziologickými ligandy. Podávání cetuximabu se u pacientů s K-ras mutací ukázalo jako neúčinné (25, 26). Lievre et al. prokázali, že pacienti s mutací K-ras měli signifikantně kratší čas do progresu onemocnění (10,1 vs 31,4 týdnů, $p=0,0001$) i celkové přežití (10,1 vs 14,3 měsíců, $p=0,026$). Tento vztah však platil i pro pacienty, kteří nebyli léčeni cetuximabem. Přítomnost K-ras mutace je tedy jak negativním prediktivním markerem odpovědi na

anti-EGFR terapii, tak obecným negativním prognostickým faktorem.

Od srpna 2008 je dle doporučení České onkologické společnosti, které vychází z mezinárodních standardů, stanovení mutace K-ras a přítomnost tzv. „divokého typu“ (wild-type) tohoto onkogenu novou podmínkou k zahájení léčby cetuximabem i panitumumabem. Na základě tohoto doporučení probíhá na českých onkologických pracovištích testovací fáze vyšetřovacích metod ke stanovení mutačního statusu onkogenu K-ras.

4/ Dalším sledovaným parametrem, předpovídajícím do jisté míry odpověď na cetuximab, je stupeň kožní toxicity. Již ve studii BOND byla prokázáno výrazně lepší přežití (9,1 vs 3 měsíce) u pacientů s kožní toxicitou oproti pacientům bez nebo s minimálním stupněm akneiformního exantému (22). Tyto výsledky potvrdila i naše studie. Nevýhodou tohoto postupu je však nepřilíš vysoká specifita (i pacienti bez kožní toxicity - cca 23% - odpoví na léčbu) a rovněž skutečnost, že výsledek lze zjistit až po zahájení léčby. Navíc se pracuje s maximálním stupněm závažnosti exantému, který nemusí nastat v bezprostředním či krátkém období od zahájení léčby. Lze si proto těžko představit, že by se u pacientů bez rozvoje exantému terapie cetuximabem ukončovala.

S ohledem na dosažené léčebné výsledky v naší studii je nutno podotknout, že jsme měli veskrze výrazně předléčené pacienty (více než 90% pacientů absolvovalo léčbu cetuximabem v rámci třetí a další linie paliativní chemoterapie), navíc s relativně velkým rozsahem onemocnění (83% pacientů s víceorgánovým postižením). Terapeutické možnosti těchto pacientů jsou v dané fázi onemocnění již poměrně omezené, a proto naše pilotní výsledky léčby kombinací irinotekan/cetuximab můžeme označit za velmi povzbuzující. Zajímavým je v této souvislosti i pozorovaný jev obnovení citlivosti na irinotekan po přidání cetuximabu u pacientů dříve irinotekan-refraktérních. Jsou diskutovány různé vysvětlující mechanismy jako například obnovení apoptosy, poškození DNA-reparační aktivity či zabránění úniku léku z buněk, konkrétní stěžejní mechanismus však dosud stále objasněn nebyl (22, 27-29). Faktem je, že biologická léčba v každém případě modifikuje účinek cytostatik na nádorové buňky a působí ve většině případů synergicky s podávanou chemoterapií. Otázkou při progresi na kombinaci protilátky a cytostatika poté zůstává, na kterou z obou složek se nádor stal rezistentním a má-li tedy význam v některé z nich nadále pokračovat.

Na straně druhé, naše optimistické výsledky lze při srovnávání s výsledky velkých randomizovaných studií (např. studie BOND) podrobit kritice, a to z několika úhlů pohledu: malý soubor pacientů, relativně krátká doba sledování a neposlední řadě použití RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kritérií k hodnocení odpovědi na léčbu oproti WHO-kritériím (World Health Organisation), jenž byla uplatněna ve studii BOND (22, 30). Hodnota celkového přežití přežití našich pacientů je zajiště ovlivněna relativně malým počtem pacientů, kteří dosáhli sledovaného end-pointu. Bude proto zajímavé vyčkat do další aktualizace našich výsledků.

Závěr:

Naše výsledky potvrzují efektivitu kombinace irinotekanu s cetuximabem ve druhé a další linii paliativní léčby pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem po selhání cytotoxické léčby irinotekánem. V našem souboru byla zaznamenána léčebná odpověď u 35,7% pacientů a kontrola onemocnění u 71,4% pacientů. Medián času do progresu byl 6,4 měsíců, medián přežití od zahájení terapie pro metastatické onemocnění přesahoval 30 měsíců. Léčba byla pacienty dobře tolerována. Vzhledem k pokročilosti onemocnění a předléčenosti zařazených pacientů jsou tyto výsledky více než povzbuzující. Z prognostických faktorů jsme prokázali korelaci mezi stupněm kožní toxicity a odpovědí na léčbu i časem do progresu, naopak stupeň nádorové exprese EGFR nevykazoval podobný vztah. Do budoucna je třeba věnovat zvýšenou pozornost vyšetření nových molekulárních prediktivních markerů odpovědi na cetuximab a tím zajištění racionální indikace této ekonomicky náročné léčby. V souvislosti s jednoznačným prognostickým významem mutačního statusu K-ras, který byl prokázán v zahraničních studiích, plánujeme jeho retrospektivní zhodnocení i v našem souboru.

Závěrem bychom rádi zdůraznili, že dosažené léčebné výsledky nejsou jen zásluhou onkologů a podávané biochemoterapie, ale jsou rovněž dílem úzké mezioborové spolupráce všech zainteresovaných stran, tedy chirurga, radioterapeuta, patologa i klinického onkologa v dnes již dlouhodobé léčbě našich pacientů.

Poděkování:

Laboratorní část práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR: NR/9076-4.

Literatura

1. Dušek L., Mužík J., Kubásek M., et al. Český národní webový portál epidemiologie nádorů online., Masarykova univerzita, 2005., cit. 2008-2-02., dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 2007., ISSN 1802 – 8861.
2. Poon MA, O'Connell JF, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 1989; 7: 1407–1418.
3. Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ 2000; 321: 531–535.

4. Buroker TR, O'Connell MJ, Weiland HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 1303–1311.
5. Labianca RF, Beretta GD, Pessi MA. Colorectal cancer: disease management considerations. Drugs 2001; 61 (12): 1751–1764.
6. Labianca R, Pessi MA, Zamparelli G. Treatment of colorectal cancer: current guidelines and future prospects for drug therapy. Drugs 1997; 53: 593–607.
7. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. Lancet 1999; 353: 391–399.
8. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line

- treatment for metastatic colorectal cancer: a multi-centre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
9. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
 10. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
 11. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136–147.
 12. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs* 2000; 60 (Suppl. 1): 15–23; discussion 41–42.
 13. Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 755–768.
 14. Ciardiello F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. *Drugs* 2000; 60 (Suppl. 1): 25–32; discussion 41–42.
 15. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl. 4): S16–22.
 16. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2001; 13 (6): 506–513.
 17. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 1935–1940.
 18. Ciardiello F, Damiano V, Bianco R, et al. Antitumour of combined blockade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1770–1776.
 19. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic antitumour activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3739–3747.
 20. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 257–264.
 21. Matsumoto T, Perrotte P, Bar-Eli M, et al. Blockade of EGF-R (C225) signalling with anti-EGF-R monoclonal antibody (Mab) C225 inhibits matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression and invasion of human transitional cell carcinoma (TCC) in vitro and in vivo.
 22. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.
 23. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR) (abstract 7). *Proc Am Soc Clin Onc* 2001; 20: 3a.
 24. Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S, et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3238–3245.
 25. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. K-ras mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer: A cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 279–286.
 26. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. K-ras mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374–379.
 27. Xu Y, Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanism of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Ann Oncol* 2002; 13: 1841–51.
 28. Scialabba GM, Fujioka S, Schmidt C, et al. Restoring apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting the nuclear factor-kappaB signaling pathway with the anti-epidermal growth factor antibody IMC-C225. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 37–43.
 29. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2166–74.
 30. Kocakova I, Kocak I, Spelda S, Vyzula R. Cetuximab and irinotecan in chemoresistant metastatic colorectal cancer: retrospective analysis, 2007 World Congress on Gastrointestinal Cancer Barcelona, Spain, Abstract: P-0188.

Korespondenční adresa:
Němeček Radim
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav,
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
nemecek@mou.cz, tel. 543 132 450

Došlo / Submitted: 5. 9. 2008
Přijato / Accepted: 23. 9. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.