

Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem a irinotekanem (XELIRI) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Bevacizumab in combination with capecitabine and irinotecan (XELIRi) in treatment of metastatic colorectal cancer

Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Němeček R., Řehák Z., Standara M.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Incidence i mortalita pro zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku v České republice patří mezi nejvyšší na světě. Ročně je nově diagnostikováno přes 7 500 pacientů. Přibližně kolem 25 % pacientů je diagnostikováno ve IV. klinickém stadiu a v průměru více než 50 % pacientů s iniciálně operabilním onemocněním dříve nebo později relabuje. Nejenom z tohoto pohledu nabývá management paliativní protinádorové léčby kolorektálního karcinomu velkého významu. **Pozorování:** V roce 2005 jsme vytvořili protokol, v rámci něhož bylo 16 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčeno v první linii paliativní protinádorové léčby režimem XELIRI (kapecitabin, irinotekan) + bevacizumab. Režim prokázal vysokou protinádorovou účinnost (78 % léčebných odpovědí, medián TTP: 12 měsíců, jednoleté přežití dosahovalo 100 % pacientů) a výbornou toleranci. V souboru nemocných nebyla zaznamenána žádná závažná G3 nebo G4 toxicita, ojediněle byl pozorován vzestup krevního tlaku. V textu prezentujeme kazuistiku 55letého pacienta, který již po 4 sériích léčby režimem XELIRI + bevacizumab dosáhl kompletní remise onemocnění, která přetrvávala po dobu dalších 9 měsíců (TTP 13 měsíců). **Závěr:** Z pohledu efektivity a toxicity léčby předurčuje úspěšná volba režimu první linie další vývoj onemocnění včetně délky celkového přežití pacientů. Na našem pilotním souboru jsme ověřili, že režim XELIRI + bevacizumab je režimem s velmi dobrou efektivitou a tolerancí, navíc vhodný k ambulantnímu podávání.

Klíčová slova

nádory tlustého střeva a konečníku – chemoterapie – cílená léčba – bevacizumab – irinotekan – kapecitabin

Summary

Backgrounds: Incidence and mortality rates of colorectal malignancies in the Czech Republic are one of the highest in the world since over 7,500 patients are diagnosed yearly. About 25% of patients are diagnosed in clinical stage IV and in average more than 50% of patients who are diagnosed initially with resectable disease will relapse sooner or later. Management of palliative treatment of colorectal cancer therefore is becoming of a great importance. **Observation:** We designed a study protocol in 2005 and 16 patients with metastatic colorectal cancer were treated accordingly in the first line setting with XELIRI regimen (capecitabine, irinotecan) + bevacizumab. The regimen has proven high antitumor effectiveness (78% responses to treatment, median TTP: 12 months, 1-year survival reached 100% of patients) and excellent tolerance. No serious grade G3 or G4 toxicity was observed. Increase of blood pressure was observed sporadically within the group. We present below the case of 55 year old patient who underwent treatment of 4 cycles of XELIRI + bevacizumab and reached complete remission of the disease which lasted over the next 9 months (TTP 13 months). **Conclusion:** Successful choice of a regimen of the first line treatment determines the next course of a disease including duration of patient's overall survival. We have confirmed within our pivotal population that combination treatment XELIRI + bevacizumab is a very effective and well tolerated regimen moreover suitable for administration at outpatient setting.

Key words

colorectal cancer – chemotherapy – targeted therapy – bevacizumab – irinotecan – capecitabine

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.



MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: kocakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 2. 2009

Přijato/Accepted: 10. 3. 2009

Úvod

Incidence i mortalita pro zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku (dále jen zkratka CRC – colorectal cancer) v ČR patří mezi nejvyšší na světě. Ročně je v ČR nově diagnostikováno přes 7500 pacientů. Léčba CRC je podobně jako u ostatních nádorů nejúspěšnější tehdy, je-li nádor zachycen včas. Stále je však kolem 25 % pacientů nově diagnostováno ve IV. klinickém stadiu a v průměru více než 50 % pacientů s iniciálně operabilním onemocněním dříve nebo později relabuje [1]. Cílem léčby pacientů s metastatickým onemocněním je prodloužení života a zachování jeho kvality. Farmakoterapie metastatického CRC prodává rychlý a dynamický vývoj. V současné době máme v dané indikaci k dispozici 5-fluorouracil, modulovaný leukovorinem, cytostatika III. generace (oxaliplatin, irinotekan, kapecitabin, raltitrexed), a zejména látky, které zařazujeme do skupiny „cílené biologické léčby“ (bevacizumab, cetuximab, panitumumab). Cílená biologická léčba prodlužuje celkové přežití (OS) a čas do progresu nemoci (TTP) bez zhoršení kvality života, a to v nejrozličnějších podskupinách nemocných s pokročilým CRC [2]. Vznik cílené biologické léčby by nebyl možný bez současných poznatků o procesu kancerogeneze a diverzity nádorové buňky, kterých bylo dosaženo použitím moderních technologií molekulární biologie a genetiky.

V naší kazuistice popisujeme případ pacienta s metastatickým CRC, který dosáhl časné, enormní a dlouhodobé odpovědi na I. linii paliativní protinádorové léčby, která probíhala v režimu XELIRI (kapecitabin – XELoda, Irinotekan) s bevacizumabem.

Bevacizumab je humanizovanou monoklonální protilátkou, která se váže na

protein zvaný vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), klíčový mediátor angiogeneze, a tím inhibuje vazbu VEGF na jeho receptory, receptor Flt-1 (VEGFR-1) a KDR (VEGFR-2) na povrchu endoteliálních buněk. Neutralizace biologické aktivity VEGF vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových cév, a tím inhibuje růst nádoru. Na straně druhé mechanismus účinku bevacizumabu předurčuje tuto látku k protinádorové léčbě založené na kombinaci bevacizumabu s klasickými cytostatiky, která mají naopak přímý cytotoxický potenciál [3]. Z podávání bevacizumabu a chemoterapie (CHT) profitují pacienti bez ohledu na věk, pohlaví, výkonnostní stav, lokalizaci primárního nádoru, počet metastatických ložisek, trvání metastatického postižení a exprese biomarkerů (k-ras, b-raf, mutace p53, exprese p53, exprese VEGF). Zjednodušeně řečeno bevacizumab cíleně postihuje jeden ze základních dějů odehrávajících se v průběhu kancerogeneze, angiogenezi, a proto ani neexistuje žádný kritický prediktor odpovědi na léčbu. Léčbu bevacizumabem je potřeba zahájit co nejdříve a pokračovat v ní do progresu onemocnění, pokud toxicita CHT na bázi fluoropyrimidinů vede k modifikaci režimu (vynechání oxaliplatin, irinotekanu, případně i fluoropyrimidinů) před dokumentovanou progresí nemoci, je důležité pokračovat v aplikaci samotné antiangiogenní léčby [2,3].

Z hlediska bezpečnosti podávání bevacizumabu mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, drobné slizniční krvácení a mírná proteinurie. Kontraindikací k aplikaci bevacizumabu jsou těhotenství, neléčené metastázy do CNS a přecitlivělost na látky produkované

ovariálními buňkami čínských křečků a na složky přípravku.

Od roku 2005 bylo možné v komplexních onkologických centrech aplikovat bevacizumab (Avastin, Roche) u pacientů s metastatickým CRC v rámci tzv. Specifického léčebného programu (SLP) hrazeného výrobcem. V Masarykově onkologickém ústavu byla část pacientů zařazených do tohoto programu léčena bevacizumabem v kombinaci s režimem XELIRI (protokol viz tab. 1). Volba režimu XELIRI + bevacizumab vycházela z těchto poznatků a předpokladů:

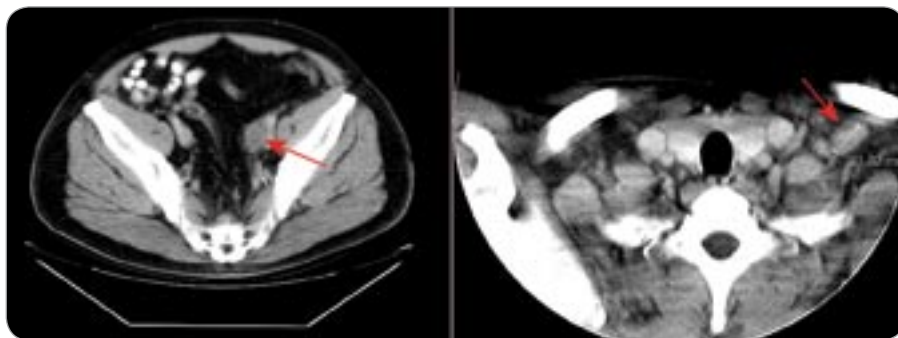
1. Prokazatelná protinádorová účinnost kapecitabinu a irinotekanu v léčbě metastatického CRC [2].
2. Srovnatelná účinnost kombinace kapecitabinu a irinotekanu (režim XELIRI) v porovnání s režimem FOLFIRI [4].
3. Lepší bezpečnostní profil kombinace XELIRI versus FOLFIRI bez nutnosti centrálního žilního přístupu [4].
4. Prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace kapecitabin a bevacizumab v preklinických studiích [5].
5. Evidentní synergistická protinádorová účinnost kombinace irinotekan a bevacizumab v preklinických studiích [5].
6. Absence kumulativní toxicity irinotekanu (v porovnání s přípravkem oxaliplatin)
7. Možnost plně ambulantní léčby.

Vypracovali jsme protokol určující vstupní podmínky k zahájení léčby a vyhodnocující efektivitu a toleranci uvečené léčby. Léčbu mohli obecně podstoupit všichni pacienti s metastatickým CRC, kteří dosud nebyli léčeni žádnou paliativní systémovou protinádorovou léčbou, u kterých se nevyskytovaly skuteč-

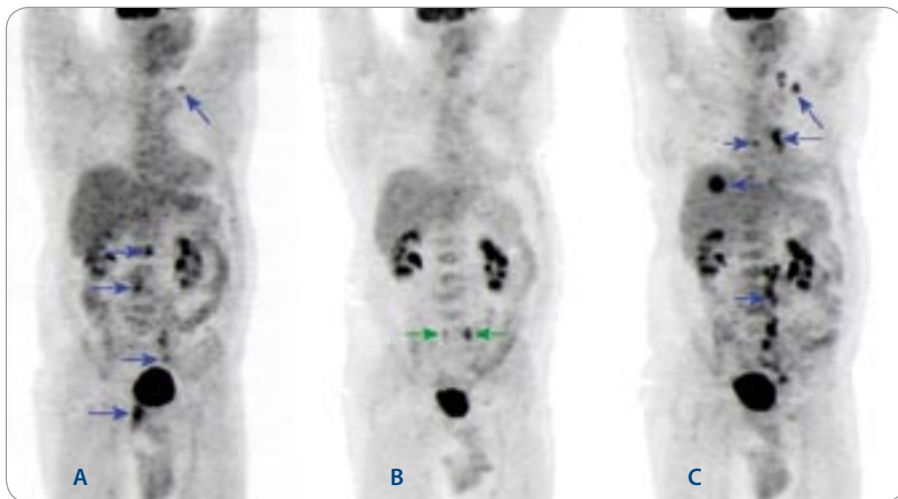
Tab. 1. Léčebné schéma režimu XELIRI + bevacizumab.

Léčebné schéma – XELIRI a bevacizumab

Medikace:	
Bevacizumab (Avastin)	7,50 mg/kg byl podáván i.v. jednou za 3 týdny (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut)
Kapecitabin (Xeloda)	1 000 mg/m ² 2× denně, den 1–14, interval 3 týdny
Irinotekan	250 mg/m ² , i.v. interval 3 týdny
Premedikace:	
Atropin, Dexamed, Ondemet	



Obr. 1. Vstupní CT vyšetření. Na obrázku vlevo CT vyšetření zobrazuje v pánvi vlevo podél cévního svazku patologický uzlinový infiltrát (červená šipka). Na obrázku vpravo jsou při CT vyšetření krku zachyceny tři viditelné zvětšené lymfatické uzliny patologické vizáže v oblasti levé klíční kosti (červená šipka).



Obr. 2. 18F-FDG PET sken, MIP (maximum intensity projections).

A. před zahájením léčby, B. v jejím průběhu, C. při progresi onemocnění.

A. Ložiska vyšší konzumpce glukózy (modré šipky) v levém nadklíčku, retroperitoneálních uzlinách, ilických uzlinách vlevo a v pánvi retrovesikálně odpovídající primárnímu tumoru rekta. B. Vymizení výše popsaných ložisek hypermetabolismu glukózy, tj. dosažení PET kompletní remise, po 4 sériích léčby. Oboustranně zachycena vřeténka aktivní moči v ureterech – odpovídající vylučování radiofarmaka močí (zelené šipky). C. Znovu se zobrazují ložiska patologického hypermetabolismu glukózy (modré šipky) po 13 měsících od zahájení léčby, a to ve více uzlinách levého nadklíčku, v mediastinu a levém plicním hilu, seg. VIII. pravého laloku jater a ve více uzlinách retroperitonea vlevo a levostranných ilických uzlinách.

nosti, jež by kontraindikovaly podání kterékoliv ze tří použitých protinádorových látek a jejichž stav tělesné výkonnosti (PS – performance status) byl hodnocen stupni 0–2 dle WHO klasifikace. Z léčby režimem XELIRI + bevacizumab byli vyloučeni nemocní s následujícími charakteristikami: metastázy v centrálním nervovém systému, uplynutí méně než 28 dnů od velkého chirurgického výkonu, alergie na jakoukoliv ze složek režimu, hladina bilirubinu vyšší než 3násobek horní hranice normálního rozmezí, dosud

neřešená střevní neprůchodnost nebo vysoké riziko jejího vzniku, těžké poškození kostní dřeně, těžké poškození renálních funkcí (clearance kreatininu méně než 30 ml/min), těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidiny v anamnéze, pacienti se známým deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).

Výsledky léčby

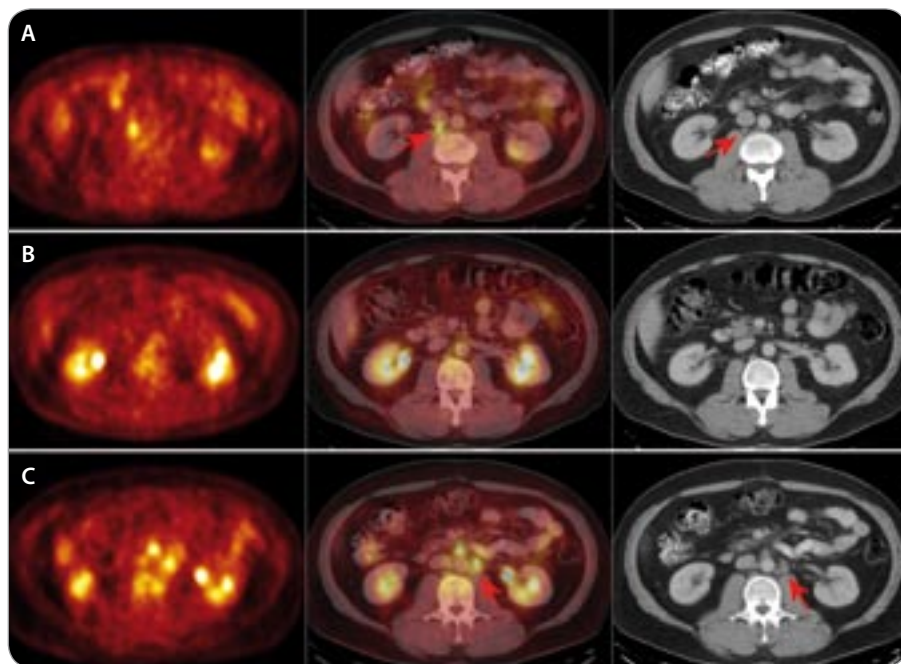
Do léčebného protokolu XELIRI + bevacizumab jsme v roce 2005 zařadili 16 pacientů, 11 mužů, 5 žen, medián věku 53 let

(39–67 let). U 11 pacientů se jednalo iniciálně o klinické stadium IV. Postižení jater bylo dominujícím místem orgánové diseminace, a to u 13 nemocných. Počet metastatických lokalit byl v rozmezí 1–4, medián 2. Režim prokázal vysokou protinádorovou účinnost (78 % léčebných odpovědí, TTP: 12 měsíců, prakticky u všech nemocných byl dokumentován výrazný pokles nádorových markerů, jednoleté přežití dosahovalo 100 % pacientů) a výbornou toleranci. V souboru nemocných nebyla zaznamenána žádná život ohrožující toxicita, zhoršené hojení operačních ran, perforace gastrointestinálního traktu. Ojedinělý vzestup krevního tlaku pozorovaný v souvislosti s podáním bevacizumabu byl zvládnutelný pomocí standardní perorální antihypertenzní léčby.

Popis případu kompletní remise při aplikaci bevacizumabu s režimem XELIRI

V kazuistice popisujeme případ muže narozeného v roce 1955, u kterého byl na přelomu dubna a května 2005 nově diagnostikován tumor rekta. Vzhledem k potížím s vyprazdňováním, které vycházely z uložení tumoru (distální okraj 4 cm od svěrače) a jeho exofytického růstu, bylo indikováno založení derivační sigmoideostomie. Operační výkon, při kterém byla provedena také amputace rekta, byl proveden v červenci 2005. Histologické vyšetření resekátu tumoru prokázalo špatně diferencovaný tubulární adenokarcinom, patologický staging pT3pN2. V primárním tumoru byla přítomna velmi vystupňovaná endovaskulární i perineurální propagace nádoru s lymfangoinvazí. V rámci stagingových vyšetření bylo zjištěno postižení uzlin levého nadklíčku (3 patologické uzliny o velikosti 22 mm, 9 mm a 13 mm (obr. 1), které bylo histologicky verifikováno, s identickým nálezem tubulárního adenokarcinomu. V játrech byla detekována 11mm solitární metastáza na rozhraní segmentů S7 a S7 v blízkosti větvení cév. CT vyšetření břicha a pánve dále zobrazilo uzlinový infiltrát vlevo parailicky a uzlinu retrokaválně pod ledvinným hilem a další retrokrurálně (obr. 1). Nádorové markery CEA a CA 19–9 byly od počátku negativní.

Kromě dobře kompenzované hypertenze a komplikace s pooperačním ho-



Obr. 3. Fúze 18F-FDG PET/CT – všechny 3 řezy jsou lokalizovány přibližně do úrovně dolního okraje jater. A. před zahájením léčby, B. v jejím průběhu, C. při progresi onemocnění. A. V květnu 2005 je znatelný hypermetabolismus glukózy v retrokavální lymfatické uzlině. B. V průběhu léčby – v listopadu 2005 – pak dochází k vymizení konzumpce glukózy. C. V září 2006 je detekován hypermetabolismus glukózy ve více uzlinách v retroperitoneu.

jením rány v perianální oblasti, kde přechodně došlo k její dehiscenci, neměl pacient jiné závažné interkurence. Do zahájení systémové protinádorové léčby byla pooperační rána plně zhojena.

Po kolektivní rozvaze byla indikována I. linie paliativní protinádorové léčby pro diseminovaný CRC, a to v kombinovaném režimu chemoterapie XELIRI a antiangiogenní léčby s bevacizumabem. První série byla zahájena 24. 8. 2009, další série pak v odstavu 21 dnů. Dávky jednotlivých látek byly vypočteny k povrchu těla pacienta (2,20 m², korigováno na 2 m², nebo k hmotnosti pacienta (100 kg). V případě bevacizumabu se jednalo o jednotlivou dávku 750 mg, u kapecitabinu 2 000 mg (aplikováno po 12 hod. po dobu 14 dnů) a u irinotekanu o 500 mg. První přehled bylo plánováno po 3., popř. 4. sérii, dle tolerance léčby. Před každou sérií byl zhodnocen stav pacienta, výskyt nežádoucích účinků a toxicity protinádorové léčby. Vždy byla provedena i základní laboratorní vyšetření (iontogram, jaterní enzymy, renální funkce, bílkovina, albumin, krevní obraz, moč a sediment) a změřen krevní tlak.

Po čtyřech sériích chemoterapie XELIRI kombinované s bevacizumabem, kdy

nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky léčby, byla dle zobrazovacích metod (CT a UZ vyšetření) konstatována regrese jaterní metastázy ad integrum, regrese patologických uzlin v levém nadklíčku ad integrum, při levém zevním ilickém svazku byla popsána reziduální patologická uzlina velikosti 11 mm, nádorové markery byly v normálním rozmezí. Vzhledem k výskytu hraniční uzliny v retroperitoneu bylo provedeno kontrolní FDG-PET vyšetření, které nedetekovalo žádná ložiska hypermetabolismu glukózy svědčící o přítomnosti neoplazie (obr. 2 a 3). Celkový stav pacienta se výrazně zlepšil, a to na skóre 0 dle WHO klasifikace stavu fyzické zdatnosti. Na základě výsledků výše uvedených vyšetření bylo konstatováno dosažení klinické kompletní remise onemocnění. Čas od zahájení protinádorové léčby do relapsu onemocnění byl 13 měsíců. Po této době byla z výsledků CT a PET vyšetření konstatována aktivita onemocnění v jaterním segmentu S8, v retroperitoneu, v levém nadklíčku a nově byly detekovány bilaterálně bazálně miliární metastázy plicní. Do 2. linie (obr. 2 a 3) paliativní protinádorové léčby byla indikována chemoterapie režimem

kapecitabinu a oxaliplatinu (XELOX) a po jejím selhání následovala paliativní chemoterapie 3. linie kombinací irinotekanu a cetuximabu. Pacient zemřel za 41 měsíců od stanovení diagnózy metastatického karcinomu konečníku.

Diskuze a závěr

Kombinace irinotekan/5-fluorouracil/kyyselina folinová (studie AVF2107g) jako první ukázala, že anti-angiogenní léčba může prodloužit přežití pacientů. Přidání bevacizumabu k IFL prodloužilo medián přežití z 15,6 na 20,3 měsíců ($p < 0,001$). Režim signifikantně zlepšil dobu přežití bez progresu onemocnění (6,2 vs 10,6 měsíců; $p < 0,001$) a četnost léčebných odpovědí (35 vs 45 %, $p = 0,004$) [6]. Srovnatelná účinnost kombinace kapecitabinu a irinotekanu (režim XELIRI) v porovnání s režimem FOLFIRI a prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace kapecitabinu a bevacizumabu byla rovněž opakovaně doložena [4,5]. Z pohledu efektivity a toxicity léčby předurčuje úspěšná volba režimu první linie další vývoj onemocnění, včetně délky celkového přežití pacientů. I naše vlastní zkušenosti potvrzují, že paliativní léčba metastatického kolorektálního karcinomu kombinací bevacizumabu a XELIRI je všeobecně dobře tolerována a má vysokou protinádorovou účinnost [7].

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005, cit. 2009-3-22. Dostupné z <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802-8861.
2. Hegde SR, Sun W, Lynch JP. Systemic and targeted therapy for advanced colon cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008; 2(1): 135–149.
3. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; 57: 4593–4599.
4. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007; 25(30): 4779–4786.
5. Chase JL. Clinical use of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer. Pharmacotherapy 2008; 28(11 Pt 2): 235–305.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350(23): 2335–2342.
7. Kocakova I, Spelda S, Kocak I et al. Phase I/II study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2006. Proceeding Book, poster No. 13540.