

IRINOTECAN/CETUXIMAB - SALVAGE CHEMOBIOTERAPIE METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

IRINOTECAN/CETUXIMAB – SALVAGE CHEMOBIOThERAPY IN METASTATIC COLORECTAL CANCER

KOCÁKOVÁ I., KOCÁK I., ŠPELDA S., PACAL M., ŘEHÁK Z.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: Kolorektální karcinom je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění v České republice. Léčba klinického stádia IV je paliativní, základní léčebnou modalitou je systémová chemoterapie zahrnující fluorouracil a leukovorin, irinotecan a oxaliplatinu. U nádorových buněk kolorektálního karcinomu je často zvýšeně exprimován receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Výsledky prvních klinických studií s cetuximabem u metastatického onemocnění jasně prokázaly významnou aktivitu této anti-EGFR monoklonální protilátky u pacientů rezistentních k současně dostupným cytotoxickým látkám. V následující kazuistice prezentujeme významnou protinádorovou účinnost irinotecanu v kombinaci s cetuximabem u pacienta s metastatickým chemorezistentním onemocněním.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, irinotecan, cetuximab

Summary: Colorectal carcinoma is one of the most common malignant diseases in Czech republic. Treatment of stage IV disease is palliative, the main treatment modality is chemotherapy with fluorouracil and leucovorin, irinotecan and oxaliplatin. The over – expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR) has been often found in the malignant cells of colorectal cancer. The results of the first series of clinical trials with cetuximab in metastatic colorectal cancer clearly demonstrate a significant activity of this anti-EGFR monoclonal antibody in a setting of patients that are resistant to the currently available active cytotoxic agents. In the following case report we present the significant antitumour activity of irinotecan in combination with cetuximab in patient with metastatic chemoresistent disease.

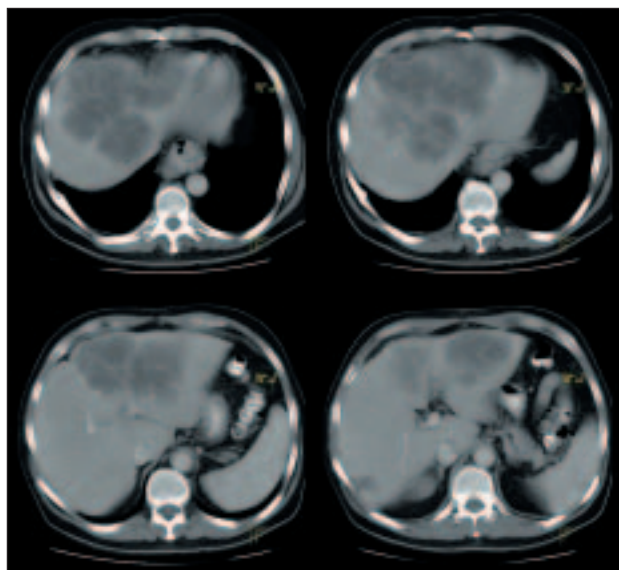
Key words : colorectal carcinoma, irinotecan, cetuximab

Úvod

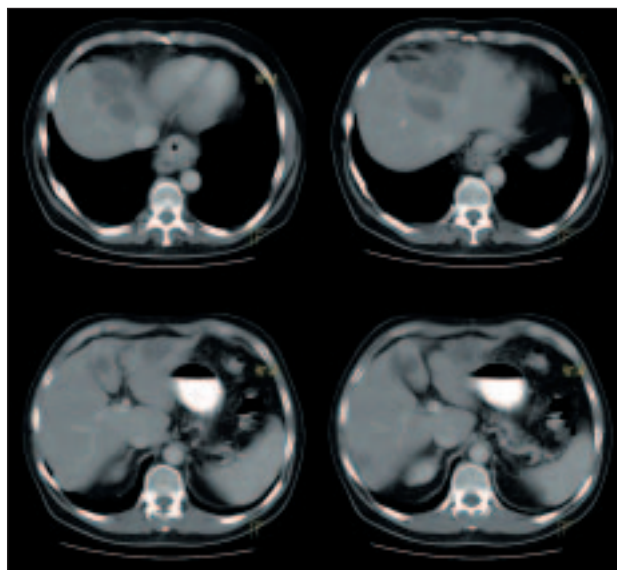
Kolorektální karcinom (KRK) je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění v České republice s roční incidencí přesahující 7000 osob. Téměř u poloviny pacientů se v průběhu onemocnění objeví metastázy. Hlavním léčebným cílem u pacientů s metastatickým onemocněním je prodloužení přežití a zlepšení kvality života. Léčba spočívá v kombinaci různých přístupů, k nimž patří chirurgie, radioterapie a zejména systémová chemoterapie. Téměř pět desetiletí se v léčbě kolorektálního karcinomu v indikaci paliativní chemoterapie používá antimetabolit 5-fluorouracil (5-FU) modulovaný leukovorinem (LV) v bolusovém nebo kontinuálním podání. Rozsáhlý výzkum nových cytotoxických látek se v průběhu poslední dekády promítl v rozšíření spektra cytostatik o irinotecan, oxaliplatinu, kapecitabin a raltitrexed. Sekvenční kombinovaná chemoterapie s 5-fluorouracilem, irinotecanem a oxaliplatinou představuje v současnosti zlatý standard terapie metastatického onemocnění. Medián přežití nemocných přesahuje 20 měsíců. Příčinou omezené účinnosti, a u některých pacientů i závažných nežádoucích účinků, jsou biologické vlastnosti nádoru a genetické změny specifických regulačních genů, které kódují enzymy účastnící se katabolického nebo anabolického metabolismu cytotoxických látek. Dále neselektivita cytostatik a postupný rozvoj rezistence nádorových buněk na terapii. V současnosti pohlížíme na nádor jako na „onemocnění klíčových regulačních drah“. Především se jedná o dráhy zahr-



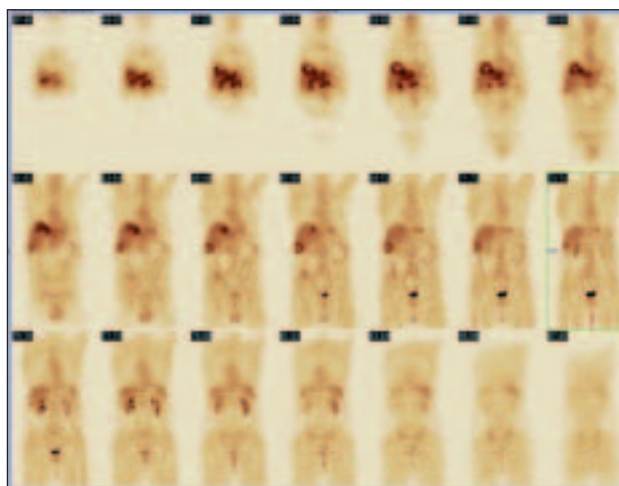
Obr.1: Akneiformní exantém stupně 3 při léčbě cetuximabem.



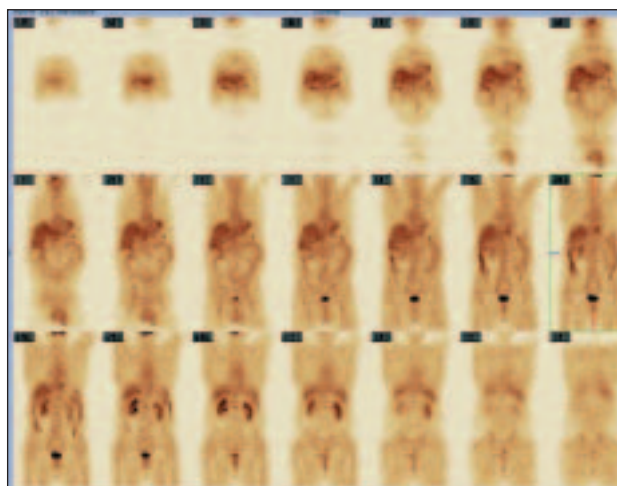
Obr. 2a: CT vyšetření jater před léčbou: Játra jsou prostoupena objemnými MTS infiltráty, které v S7,8,4,2,3 vytváří splývající ložiska na celkové ploše cca 164x143mm



Obr. 2b: CT vyšetření jater po 3 cyklech chemobioterapie: Výrazná velikostní regrese metastatického postižení cca o 60%



Obr. 3a: PET trupu 18-FDG před léčbou: Jsou zobrazena mnohočetná ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka v obou lalocích jater, částečně splývající, zabírající podstatnou část jaterního parenchymu. V ostatních částech trupu mimo místa obvykle vyšší akumulace radiofarmaka nejsou detekována žádná ložiska zvýšené metabolické aktivity



Obr. 3b: FDG PET scan po 3 cyklech chemobioterapie: Ve srovnání s předchozím vyšetřením došlo k výraznému zlepšení nálezu. Názna jen nepravidelných menších okrásk nepatrně vyšší kumulace radiofarmaka v horní části pravého jaterního laloku

nující komplexní regulace růstu, diferenciace a apoptózy. U 25 - 80% pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem byla prokázána zvýšená exprese tyrosinkinázového receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) označovaného též HER-1, erbB-1 (1-3). EGFR se skládá z extracelulární domény vázající ligand, transmembránového segmentu a intracelulární domény, se kterou je spojena tyrosinkinázová aktivita zodpovědná za přenos signálu. Vazbou přirozeně se vyskytujícího ligandu (epidermální růstový faktor, EGF nebo transformační růstový faktor- α , TGF α) na receptor dochází k tvorbě homo a heterodimerických komplexů aktivujících tyrosinkinázu s následnou autofosforylací tyrosinu (4-5). Signální mechanismy zprostředkované EGFR se účastní řízení přežívání buněk, vývojového cyklu buňky, angiogeneze, pohybu buněk a buněčné invaze/metastazování. Cetuximab je vysoce specifická monoklonální chimerická IgG1 protilátka, která cíleně blokuje extracelulární část EGFR. Jeho afinita je přibližně 5 až 10 krát vyšší než u endogenních ligandů, EGF nebo TGF- α . Tato blokáda má za následek inhibici funkce receptoru (6-7). To dále indukuje internalizaci EGFR, která může vést k down-regulaci EGFR (8). Cetuximab také ovlivňuje cytoto-

xické imunitní efekterové buňky působící proti EGFR pozitivním nádorovým buňkám (protilátková buňkami zprostředkovaná cytotoxicita). Cetuximab ve zkouškách in vitro a in vivo u lidských nádorových buněk exprimujících EGFR vedl ke zvýšené expresi proteinu p 27 s následnou inhibicí buněčné proliferace a indukci apoptózy ovlivněním poměru proteinů bax/bcl-2 (9). K dalším účinkům patří inhibice produkce faktorů angiogeneze nádorovými buňkami, snížení nádorové neovaskularizace a metastatického potenciálu (10-13). Cetuximab byl v kombinaci s irinotecanem hodnocen ve dvou klinických studiích. Celkem bylo zařazeno 356 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, u nichž selhala předchozí cytostatická terapie zahrnující irinotecan. Do studií byli indikováni pacienti s minimální hodnotou výkonostního stavu podle Karnofského 60%. Klinický benefit léčby byl zaznamenán u více než poloviny pacientů. Parciální remise onemocnění byla dokumentována u 23% nemocných a stabilizace onemocnění u 33% léčených (14-15). V České republice je v této indikaci cetuximab zaregistrován od 1. července tohoto roku pro léčbu pacientů s diseminovaným KRK po selhání předchozí chemoterapie zahrnující irinotecan.

Popis případu

Padesátiletý muž podstoupil v prosinci 2003 na sektorovém chirurgickém pracovišti paliativní resekci sigmoidu pro dobře diferencovaný adenokarcinom s prokázaným metastatickým postižením jater (Dukes D). Po 2 cyklech paliativní chemoterapie TOMOX (ralitrexed, oxaliplatin) byla v březnu 2004 ve FN Bohunice provedena radiofrekvenční termoablace dvou jaterních metastáz. Po 4 měsících byla dle zobrazovacích metod konstatována progresie v játrech a pacient byl mimoústavně léčen paliativní chemoterapií 2. linie režimem FOLFIRI (kontinuální 5-FU, LV a irinotecan). Léčba probíhala do října 2004. Bylo dosaženo jen minimální regrese jaterních metastáz. Od prosince 2004 byly aplikovány 3 cykly chemoterapie 3. linie kombinací XELOX (kapecitabin, oxaliplatin) pro hepatální progresi. Tato léčba nebyla efektivní. V dubnu 2005 pacient konzultoval další možnosti onkologické léčby v MOÚ Brno. Po selhání standardní cytostatické léčby byla pacientovi nabídnuta možnost léčby v rámci klinické studie s perorálním platinovým přípravkem LA-12. Přešetření po 2 cyklech ukázalo progresi jaterních metastáz a elevaci nádorových markerů. Vzhledem k tomu, že nebyl dostupný vzorek nádorové tkáně na vyšetření exprese EGFR, byla v srpnu 2005 provedena diagnostická laparotomie s excizí jaterní metastázy. Fenotypizace prokázala expresi EGFR +3. V srpnu 2005 byla zahájena chemobioterapie v kombinaci irinotecan a cetuximab. V době zahájení léčby byl výkonostní stav pacienta dle Karnofského hodnocen jako 100% a byly přítomny normální hodnoty krevního obrazu a biochemického vyšetření.

Bylo použito následující léčebné schéma: Cetuximab v úvodní dávce 400 mg/m² tělesného povrchu intravenózně po dobu 120 minut. Maximální rychlost infuze nepřekročila 5 ml/min. Před zahájením první infuze byl pacient premedikován antihistaminikem. Tato premedikace byla podávána i při všech následných týdenních aplikacích, kdy byla dávka cetuximabu

snížena na 250 mg/m² a doba aplikace zkrácena na 60 minut. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení byly pečlivě monitorovány vitální funkce. Irinotecan se podával za 1 hodinu po ukončení aplikace cetuximabu v dávce 350 mg/m² tělesného povrchu jedenkrát za 3 týdny. *Nežádoucí účinky léčby:*

Během léčby cetuximabem byla pozorována kožní toxicita ve formě akneiformní vyrážky predilekčně postihující obličej, krk a trup (obr. 1). Pro kožní toxicitu stupně 3 byla čtvrtá aplikace protilátky vynechána, čímž došlo ke zmírnění kožních příznaků na stupeň 2. Kožní projevy stupně 2 v dalším průběhu léčby přetrvávají, jsou asymptomatické a pacienta nelimitují. Nebyla zaznamenána žádná hematologická, gastrointestinální či jiná toxicita.

Účinnost režimu:

V průběhu léčby byl zjištěn dramatický pokles nádorových markerů. Karcinoembryonální antigen poklesl z iniciální hodnoty 1101.0 ug/l v srpnu 2005 na hodnotu 39.1 ug/l v říjnu 2005, nádorový marker CA 19-9 se z hodnoty 793.8 kU/l znormalizoval na hodnotu 10.2 kU/l (referenční hodnota do 37.0 kU/l). Kontrolní CT vyšetření jater po 2 měsících terapie ukázalo více jak 60% zmenšení metastatického postižení jater (obr. 2a, 2b) a rovněž FDG PET scan detekoval výrazný efekt terapie (obr. 3a, 3b). V efektivní terapii je dále pokračováno.

Závěr:

Objev biologické terapie založené na monoklonálních protilátkách představuje zásadní změnu ve vývoji protinádorové léčby. Cílená blokáda EGFR vysoce specifickou monoklonální protilátkou cetuximabem představuje účinnou a dobře tolerovatelnou alternativu pro léčbu metastatického chemorezistentního onemocnění. V této situaci dříve již neexistovala žádná účinná systémová léčba. Probíhající studie by měly pomoci objasnit další optimalizaci užití cetuximabu jako součást multimodální léčby kolorektálního karcinomu.

Literatura:

1. 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 41-2
2. Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002 Jun; 11 (6): 755-68
3. Ciardiello F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. *Drugs* 2000; 60 Suppl. 1: 25-32; discussion 41-2
4. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001 Sep; 37 Suppl. 4: S16-22
5. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2001 Nov; 13 (6): 506-13
6. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001 Sep; 37 Suppl. 4: S16-22
7. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2001 Nov; 13 (6): 506-13
8. Kang X, Patel D, Shi J, et al. Anti-EGFR monoclonal antibody cetuximab binds the EGFR variant III receptor and internalizes phosphorylated receptor on the cell surface [abstract no. 498]. *Eur J Cancer* 2002 Nov; 38 Suppl. 7: S149
9. 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 Apr; 59 (8): 1935-40
10. Ciardiello F, Damiano V, Bianco R, et al. Antitumour of combined bloc-

kade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. *J Natl Cancer Inst* 1996 Dec; 88 (23): 1770-6

11. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic antitumor 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 Sep; 6: 3739-47
12. 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 Feb; 5: 257-64
13. 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 [abstract no. 565]. 89th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 1998 Mar 28-Apr 1; New Orleans
14. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [abstract no. 1012]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 May; 22: 252 plus oral presentation
15. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Single agent IMC-C225 (Eribix) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR) [abstract no. 504]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 May; 21 (1): 127