

# DOSAŽENÍ KOMPLETNÍ REMISE ONEMOCNĚNÍ U PACIENTA S GENERALIZOVANÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM LÉČBOU IRINOTEKAN/CETUXIMAB

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D., MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D., MUDr. Ingrid Garajová,  
MUDr. Zdeněk Řehák, MUDr. Miloš Pacal  
Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU Brno

Kolorektální karcinom je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění v České republice. Léčba klinického stadia IV je paliativní. Základním léčebným přístupem je systémová chemoterapie zahrnující fluorouracil a leukovorin, irinotekan a oxaliplatinu. Nádorové buňky kolorektálního karcinomu často zvýšeně exprimují 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 protinádorovou účinnost až s dosažením kompletní remise při terapii irinotekan/cetuximab u pacienta s metastatickým, předlčeným onemocněním.

Interní Med. 2008; 10 (9): 422–425

## Úvod

Kolorektální karcinom je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění v České republice. Roční incidence přesahuje 7000 osob. Téměř u poloviny pacientů se v průběhu onemocnění objeví metastázy. U pacientů s metastatickým onemocněním je hlavním léčebným cílem prodloužení přežití a zlepšení kvality života. Léčba spočívá v kombinaci různých přístupů, k nimž patří chirurgie, radioterapie a zejména systémová chemoterapie. Standardem v posledních pěti desetiletích se v léčbě kolorektálního karcinomu v indikaci paliativní chemoterapie stalo používání antimetabolitu 5-fluorouracil (FU) modulovaný leukovorinem (FA) v bolusovém nebo kontinuálním podání. Výzkum nových cytotoxických látek se v průběhu poslední dekády promítl v rozšíření spektra cytostatik o irinotekan, oxaliplatinu, kapecitabin a raltitrexed. Sekvenční kombinovaná chemoterapie s 5-fluorouracilem, irinotekanem a oxaliplatinou představuje v současnosti zlatý standard terapie metastatického onemocnění. Medián přežití nemocných přitom přesahuje 20 měsíců. Příčinou omezené účinnosti chemoterapie 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 zahrnující komplexní regulace růstu, diferenciace a apoptózy. U 25–80 % pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinodem byla prokázána zvýšená exprese tyrosinkinázového receptoru pro

epidermální růstový faktor (EGFR) označovaného též HER-1, erbB-1 (1, 2, 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- $\alpha$ , TGF  $\alpha$ ) 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 10krát vyšší než u endogenních ligandů, EGF nebo TGF- $\alpha$ . 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 cytotoxické 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 indukcí 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, 11, 12, 13).

Cetuximab je zaregistrován pro léčbu pacientů s generalizovaným kolorektálním karcinodem s expresí EGFR po selhání předchozí chemoterapie zahrnující irinotekan. Ve dvou základních registračních

studiích dosahoval klinický benefit u více než poloviny pacientů, parciální remise onemocnění byla dokumentována u 23 % nemocných a stabilizace onemocnění u 33 % léčených (14, 15).

## Kazuistika

První příznaky onemocnění u 63letého muže se projevovaly krvácením do stolice, pacientovi byl diagnostikován tumor rektosigmoidea. Chirurgické řešení primárního nádoru bylo provedeno v únoru 2006 na pracovišti v místě bydliště. Zvolený typ operace byla resekce rektosigmoidea, histologicky byl odečten středně diferencovaný adenokarcinom intestinálního typu, G2, pT3 N1 (3/18) M0. Pacient byl odeslán do onkologického ústavu ke zvážení zahájení adjuvantní chemoradioterapie. Při celkovém přehledu v dubnu 2006 byl proveden rtg plic, computerová tomografie (CT) břicha, páneve, pozitronová emisní tomografie (PET) a hodnoty nádorových markerů. I při negativitě nádorových markerů prokázala provedená fúze PET/CT (obrázek 1) infiltrát (L1) mezi klíčkami středními vpravo pod úrovní dolního pólu pravé ledviny se zvýšenou metabolickou aktivitou odpovídající ložisku na CT (obrázek 2), velikosti 28 x 22 mm (L1). Pacientovi byla v dubnu 2006 zahájena paliativní chemoterapie FU/FA dle de Gramonta. Po první sérii byl stav pacienta komplikován rozvojem toxoalergického exantému v obličejí a otokem horního rtu. Vzhledem k těmto nežádoucím účinkům léčby (NUL) bylo koncem dubna 2006 rozhodnuto v další paliativní léčbě pokračovat v monoterapii irinotekanem. Byl zvolen režim irinotekan 250 mg/m<sup>2</sup> v intervalu 2 týdny. Pacient byl 24 hodin po aplikaci irinotekanu pozorován, akutní nežádoucí účinky se nevyskytly, zavedená léčba byla dále podávána ambulantně. Po

Obrázek 1. Fúze PET/CT zobrazuje meziklíčkově infiltrát (L1)



Obrázek 2. CT scan meziklíčkového infiltrátu (L1)



Obrázek 3. CT scan metastatického postižení jater (L2)



Obrázek 4. CT scan zachycující vymizení jaterní metastázy (L2)



Obrázek 5. CT scan zachycující vymizení meziklíčkového infiltrátu (L1)



3 sériích aplikované chemoterapie bylo začátkem července 2006 provedeno CT vyšetření. Byl popsán sledovaný infiltrát v pravém mezogastriu ve výrazné regresi, nově se však objevilo ložisko jaterní metastázy 17 x 13 mm, dále drobné ložisko 6 mm. Jaterní metastázy byly verifikovány i na magnetické rezonanci (MR) jater, průkaz dvou ložisek podobně jako na CT (25 x 25 mm, drobné ložisko 6 mm). Onemocnění bylo nutno vzhledem k novému průkazu ložisek v jaterním parenchymu považovat za progredující. Byla změněna následující léčba. Koncem července 2006 byla pacientovi podána paliativní chemoterapie oxaliplatinou v monoterapii v dávce 130 mg/m<sup>2</sup> v intervalu 3 týdny. Do kombinace nebyly přidány deriváty flupyrimidinu vzhledem k dříve prokázané alergické reakci. Po 3 sériích paliativní chemoterapie bylo koncem září 2006 provedeno CT vyšetření s nálezem, který byl hodnocen jako progresse onemocnění. Játra nezvětšená, v S3 je patrná progresse metastázy (L2) do velikosti 38 x 29 mm (obrázek 3), velmi drobné MTS ložisko při horním okraji S4 asi 6 mm. Sledovaný infiltrát v pravém mezogastriu se zmenšil na 10 mm a přetrvával. Byl vyžádán parafinový vzorek histologického materiálu z primárního nádoru a patologem stanovena exprese EGFR. V části invaze intestinál-

ního adenokarcinomu střevní stěnou bylo intenzivní mebránové barvení ve více než 1 % buněk. Byla prokázána overexprese EGFR (3+).

Vzhledem k celkově dobrému stavu, prokázané overexpresi a předlčení irinotekanem byla u pacienta indikována biologická léčba cetuximab v kombinaci s irinotekanem. Stejný den po vyšetření byla podána 1. série této léčby. Irinotekan byl aplikován v dávce 350 mg/m<sup>2</sup> v intervalu 3 týdny, cetuximab byl 1. den aplikován v nasycovací dávce 400 mg/m<sup>2</sup>, dále pak v týdenním intervalu v dávce 250 mg/m<sup>2</sup>. Celý cyklus chemoterapie počítáno ode dne podání irinotekanu trval 3 týdny. Tolerance léčby stran celkových nežádoucích účinků byla dobrá. Již po první aplikaci se objevila kožní reakce charakteru seborhoické dermatitidy v centrálních partiích obličeje, byla nasazena lokální terapie Imazol krém. Irinotekan byl vzhledem ke značnému předlčení podáván v 15% redukci. V těchto dávkách byl tolerován bez zřejmé myelotoxicity, ojedinělé stavy řídké stolice byly pacientem řešeny aplikací maximálně dvou tobolek Imodia za den, kdy symptomatologie vymizela.

V průběhu 4. série kombinované léčby bylo na konci listopadu 2006 provedeno kontrolní CT vyšetře-

ní břicha a pánve. Jaterní ložisko v S3 bylo ve velikostní regresi cca o 50 %, popsána velikost 14 x 11 mm, metastáza v S4 nebyla patrná. V pánvi stav po operaci rectosigmoidea nadále bez známek lokální recidivy. Byla zaznamenána výrazná regrese dříve popisovaného metastatického infiltrátu v pravém hypogastriu na CT na hranici detekce. Pacient vzhledem k této časné velmi dobré odpovědi charakteru parciální remise pokračoval v zavedené terapii cetuximab/irinotekan. Akneiformní exantém byl při lokální terapii pouze mírnějšího rázu. Biochemické laboratorní výsledky – ionty, jaterní funkce, renální funkce byly zcela bez patologie, rovněž nebyly v den aplikace irinotekanu známky myelotoxicity. Další přešetření na CT břicha, pánve v lednu 2007 potvrzuje trvání regrese infiltrátu v pravém hypogastriu, přetrvává stacionární jedno ložisko jaterní 14 x 11 mm.

Další regrese již drobného ložiska jaterního nastává na CT vyšetření v březnu 2007. V popisu se uvádí, že v pravém hypogastriu je pouze drobné za-  
huštění kolem 7 mm – zda reziduální, či spíše fibrózní změny nelze spolehlivě určit. V jaterním parenchymu bylo popisováno solitární drobné ložisko v S3 velikosti 12 mm. Zvažovalo se i chirurgické dořešení reziduálního nálezu. Vzhledem k nejistotě, že se i nadále může jednat o disperzní onemocnění, a původně pozitivnímu PET nálezu i v extrahepatické oblasti, nebylo toto indikováno.

Podávání irinotekanu v třídních intervalech probíhalo až do března 2007. Další týden po té přichází pacient do ambulance s tlaky v břiše, cítí se slabý s celkovou nevolností. Původně opakovaná vodnatá stolice v posledních dvou dnech ustoupila, byly pouze větry. Při objektivním vyšetření Karnofsky index 50 %, oschlé sliznice, dehydratován, břicho meteoristické, obleněná peristaltika, difúzní palpační citlivost. Byl proveden prostý snímek břicha, na němž byl obraz ileu. Pacient byl přijat k hospitalizaci k hydratační léčbě a observaci. Konzervativní léčbou se stav upravil. Po propuštění z hospitalizace bylo od poloviny dubna 2007, vzhledem k proběhlému obrazu

toxicity po chemoterapii s vyjádřenými průjemovými stavy a obrazem paralytického ileu, pokračováno v léčbě monoterapií cetuximabem ve stejných dávkách v týdenních intervalech. Léčbu toleroval bez nežádoucích účinků. CT vyšetření břicha a pánve z června 2007 konstatuje stacionární rozsah minimálního reziduálního onemocnění podobně jako CT vyšetření z března 2007.

Překvapivým milníkem ve vývoji onemocnění bylo CT vyšetření ze začátku srpna 2007. Na játrech bylo popsáno bez ložiskových nebo denzitních změn (obrázek 4), sledovaný infiltrát v pravém hypogastriu rovněž vymizel (obrázek 5), nadále bez známek lokální recidivy. Z CT obrazu bylo možno konstatovat kompletní remisi onemocnění. Vzhledem k zaznamenanému

PET pozitivnímu obrazu při začátku onemocnění, který prokazoval vícečetnou lokalizaci onemocnění v dubnu 2006, se nabízelo stanovit biologickou aktivitu případného onemocnění nyní při negativě obrazu na CT. Provedené PET vyšetření koncem srpna 2007 bylo negativní.

### Závěr

Systémová léčba byla ukončena začátkem srpna 2007 na základě CT vyšetření, celková remise onemocnění byla ještě potvrzena s odstupem v prosinci 2007 na CT vyšetření břicha a pánve, kdy přetrvává stav bez známek recidivy. Dlouhé období léčby bylo dovršeno úspěchem v navození dosažené remise onemocnění.

Jisté na prvním místě je podmínkou úspěšné léčby dobrá spolupráce s pacientem. K opakovaně infuzní aplikaci je vhodné zavedení žilního portu. Nutno je však bedlivě monitorovat případné nežádoucí účinky a léčbu pacientovi „tailorovat“. Tímto při měření rozsahu onemocnění lze podávat léčbu tak dlouho, dokud z ní pacient má prospěch. Zvláště u biologické léčby se jeví být parametr dlouhodobé léčitelnosti jako významný ukazatel efektivity léčby.

*Převzato z Onkologie, 2008; 2(1): 55–57*

**MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.**

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU  
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno  
e-mail: kocak@mou.cz

### Literatura

1. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. Eur J Cancer 2001; 37 Suppl. 4: S16–S22.
2. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. Eur J Cancer 2001; 37 Suppl. 4: S16–S22.
3. 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; 6: 3739–3747.
4. Ciardiello F, Damiano V, Bianco R et al. Antitumor of combined blockade of epidermal growth factor receptor and protein kinase A. J Natl Cancer Inst 1996; 88(23): 1770–1776.
5. Ciardiello F, Tortora G. Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11(6): 755–768.
6. Ciardiello F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. Drugs 2000; 60 Suppl. 1: 25–32; discussion 41–42.
7. 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; 22: 252 plus oral presentation.
8. 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(8): 1935–1940.
9. 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.
10. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). Curr Opin Oncol 2001; 13(6): 506–513.
11. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). Curr Opin Oncol 2001; 13(6): 506–513.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ et al. Single agent IMC-C225 (Erbix) 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; 21(1): 127.



NABÍDNĚTE VÍC NEŽ JEN SLOVA,  
VYUŽIJTE NOVÝ ZPŮSOB KOMUNIKACE.

# KONGRESY HROU

## PRONÁJEM HLASOVACÍHO ZAŘÍZENÍ\*

### KONTAKT:

SOLEN, s. r. o.  
Ing. Karla Břečková  
Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel.: 582 397 457  
mob.: 777 714 677  
e-mail: breckova@solen.cz



- ▶ oživí Vaši powerpointovou prezentaci
- ▶ zapojí aktivně publikum do přednášky
- ▶ vhodné na konference, školení...
- ▶ 70 hlasovacích stanic s dosahem až 100 metrů
- ▶ okamžité vyhodnocení hlasování
- ▶ možnost dalšího statistického zpracování výstupů.



\* Včetně kompletního technického zázemí. Bližší informace viz kontakt.