

Kombinácia cetuximabu a chemoterapie v 1. línii terapie metastatického kolorektálneho karcinómu – celoslovenský projekt

MUDr. Tomáš Šálek¹, MUDr. Eduard Šebo², MUDr. Dagmar Mazalová³, MUDr. Jozef Chovanec⁴, MUDr. Marian Streško⁵, MUDr. Alena Thomková⁶, doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc.⁷, MUDr. Radovan Barilla⁸, MUDr. Zuzana Hlavatá¹, MUDr. Michal Mego, PhD.¹, MUDr. Štefan Pörsök¹, doc. MUDr. Daniel Pindák, PhD.¹, MUDr. Pavol Povinec⁹ a kolektív

¹ Klinika klinickej onkológie, NOÚ, Bratislava

² Onkologické oddelenie, Komárno

³ Oddelenie onkológie a rádioterapie, Roosveltova nemocnica, Banská Bystrica

⁴ POKO, Bardejov

⁵ Onkologické oddelenie, Nitra

⁶ Onkologické oddelenie, Žilina

⁷ Klinika klinickej onkológie, VOÚ, Košice

⁸ Onkologické oddelenie, Michalovce

⁹ Biont, a. s., Bratislava

Kolorektálny karcinóm (CRC) je ročne príčinou 529 000 úmrtí vo svete. 25 % pacientov s CRC je diagnostikovaných v štádiu metastatického ochorenia s 5-ročným prežívaním predstavujúcim 10 %. V posledných rokoch sa prežívanie pacientov s metastatickým CRC predĺžilo zo 6 mesiacov až na 2 roky. Za hlavné príčiny tohto úspechu možno považovať tieto faktory: zavedenie nových chemoterapeutík a biologickej terapie, lepšia selekcia pacientov pre jednotlivé liečebné modalitty, ako aj zavedenie multidisciplinárneho prístupu k liečbe.

Súčasná štandardná terapia metastatického kolorektálneho karcinómu je založená na chemoterapii na báze fluoropyrimidínov v kombinácii s oxaliplatinou, alebo irinotekanom, s inkorporovaním cielenej terapie – cetuximabu, bevacizumabu, resp. panitumumabu.

Výber liečebnej stratégie závisí od viacerých faktorov, ako sú zváženie klinického stavu pacienta (agresívna terapia áno alebo nie), hodnotenie prediktorov efektivity terapie, potenciálna resekabilita pečenných metastáz a ďalšie.

Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm, chemoterapia, biologická terapia, cetuximab.

The combination of cetuximab and radiotherapy in the first line treatment of colorectal carcinoma – The Slovak project

Colorectal cancer is globally the cause of 529 000 deaths every year. 25 % of patient with CRC are diagnosed in the metastatic stadium with the 5-year survival rate 10 %. In recent years the 5-year survival rate in patient with metastatic disease has been prolonged from 6 months to 2 years. This success has been achieved due to following factors: the introduction of new chemotherapeutics and biological treatments, the better selection of patient for different therapy modalities and the introduction of multidisciplinary approach to treatment. The current treatment of colorectal cancer is based on fluoropyrimidine-based chemotherapy in combination with oxaliplatin or irinotecan, with incorporation of targeted therapy with cetuximab, bevacizumab or panitumumab respectively. The choice of treatment strategy depends on several factors: thinking over clinical status of the patient (aggressive therapy or not), assessment of treatment effectiveness predictors, potential resection of hepatic metastasis etc.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, biological therapy, cetuximab.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (5): 296–300

Úvod

Cetuximab je monoklonová protilátka (Mab IgG1) určená na potlačenie funkcie molekulárnej štruktúry na povrchu normálnych a nádorových buniek, tzv. receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR, HER1, c-ErbB1). Cetuximab sa špecificky viaže na EGFR 5 – 10 krát vyššou afinitou ako endogénny ligand, čo vedie k inhibícii funkcie receptora. Ďalej vyvoláva internalizáciu EGFR, čo môže viesť k jeho down-regulácii. In vitro a in vivo štúdie na zvieratách ukázali, že väzba cetuximabu

na EGFR blokuje fosforyláciu a aktiváciu na receptor naviazaných kináz, čo vedie k inhibícii bunkového rastu, indukcií apoptózy a zníženiu produkcie matrix metaloproteináz a vaskulárneho endotelálneho rastového faktora. Cetuximab taktiež stimuluje cytotoxické efektorové bunky imunitného systému na nádorové bunky exprimujúce EGFR (protilátková bunkami sprostredkovaná cytotoxicita, ADCC). EGFR je súčasťou signálnej dráhy, ktorá je spojená s rastom a rozvojom mnohých ľudských nádorov, vrátane hrubého čreva a konečníka alebo hlavy a krku.

KRAS (*Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue*) je centrálny prenášač down-stream signálu EGFR. V nádoroch prispieva aktivácia onkogénu KRAS prostredníctvom EGFR k zvýšenej proliferácii, preživanju a produkcii pro-angiogénnych faktorov sprostredkovaných EGFR. KRAS je jedným z najčastejšie aktivovaných onkogénov v ľudských karcinómoch. Mutácie génu KRAS v niektorých jeho aktívnych častiach, hlavne v kodónoch 12 a 13, spôsobujú konštitutívnu aktiváciu proteínu KRAS nezávislú od signálu EGFR.

Pri kolorektálnom karcinóme sa mutácie KRAS génu vyskytujú zhruba v 40 % nádorov. Stav génu KRAS bol uznaný za prediktívny faktor pre liečbu cetuximabom.

Cetuximab v kombinácii s chemoterapiou je indikovaný v 1. a ďalších líniiach liečby EGFR exprimujúceho, metastatického kolorektálneho karcinómu s KRAS „wild type“ (divokého typu). Na ASCO GI 2010 boli prezentované finálne výsledky z dvoch prvo-líniových štúdií – CRYSTAL a OPUS. Tieto spolu zahŕňali 1 535 pacientov a sledovali účinnosť pri pridávaní cetuximabu k chemoterapii obsahujúcej buď irinotekan, alebo oxaliplatinu. Cetuximab v kombinácii s chemoterapiou viedol k signifikantnému zvýšeniu miery objektívnych odpovedí, času do progresie ochorenia a k predĺženiu času prežívania u KRAS „wild type“ populácie.

V nami prezentovanej práci hodnotíme účinnosť a bezpečnosť cetuximabu v kombinácii s chemoterapiou v 1. línii u pacientov s KRAS wild type metastatickým kolorektálnym karcinómom liečených vo viacerých centrách na Slovensku od januára 2009 do júla 2010.

Pacienti a metódy

V postmarketingovej štúdii sme hodnotili 40 pacientov s histologicky potvrdením KRAS wild type metastatickým kolorektálnym karcinómom. Priemerný vek pacientov v súbore bol 59 rokov (44 – 77), žien bolo 28 (70 %) a mužov 12 (30 %). Počet metastatických (MTS) ložísk bol takýto: 22 (55 %) pacientov s jedným MTS ložiskom, 13 (32,5 %) pacientov malo dve a 5 (12,5 %) pacientov malo tri MTS ložiská. Predchádzajúcou adjuvantnou chemoterapiou bolo liečených 17 (42,5 %) pacientov súboru.

Terapia

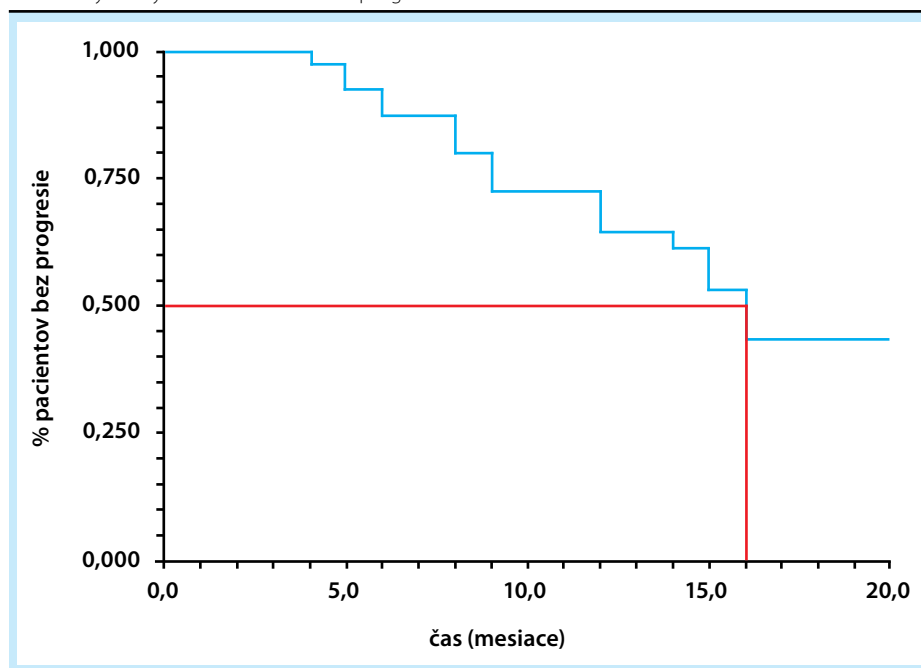
Pacienti v 1. línii dostávali cetuximab podľa štandardného dávkovacieho režimu, v kombinácii s chemoterapiou (CHT) na báze irinotekánu, resp. oxaliplatiny, výber konkrétnej CHT bol na zvážení ošetrojúceho lekára. Podiel pacientov liečených jednotlivými CHT režimami bol takýto: 29 (73 %) dostávalo CHT na báze irinotekánu a 11 (27 %) CHT na báze oxaliplatiny.

Výsledky

Hodnotenie účinnosti

Priemerný čas sledovania pacientov v súbore bol 13 (4 – 20) mesiacov. Výsledky hodnotenia miery odpovedí na liečbu cetuximabom v kombinácii s chemoterapiou sú zhrnuté v tabuľke 1.

Graf 1. Výsledky hodnotenia času do progresie.



Tabuľka 1. Výsledky hodnotenia miery liečebných odpovedí.

Odpoveď na liečbu	n	%
kompletná remisia	10	25
parciálna remisia	21	52,5
stabilizácia	8	20
progresia	1	2,5

Medián času do progresie dosiahol 16 mesiacov (graf 1). Podiel pacientov s 1-ročným preživaním bol 65 % (95 % CI 50 – 80%).

Hodnotenie bezpečnosti

Liečba cetuximabom v kombinácii s oboma CHT režimami bola v hodnotenom súbore dobre tolerovaná. Najčastejším pozorovaným nežiaducim účinkom bol kožný raš s výskytom u 32 (80 %) pacientov, ďalej hnačka u 8 (20 %) pacientov, neuropatia u 8 (20 %) pacientov a slabosť s výskytom u 3 (7,5 %) pacientov. Čo sa týka hematologickej toxicity, neutropénia bola pozorovaná u 2 (5 %) pacientov a trombocytopenia taktiež u 2 (5 %) pacientov. Výskyt nežiaducich účinkov st. 3 – 4 bol takýto: kožný raš u 2 (5 %) a hnačka u 2 (5 %) pacientov.

Ako súčasť hodnotenia ďalej uvedieme vybranú kazuistiku pacienta z nášho súboru. Táto kazuistika poukazuje na možnosť zásadného ovplyvnenia nepriaznivej prognózy pacienta s diagnózou iniciálne neresekabilného pokročilého kolorektálneho karcinómu podaním cetuximabu v kombinácii s CHT v prvej línii liečby.

Kazuistika

Ide o 64-ročného muža, u ktorého bola v júli 2008 realizovaná laparoskopická cholecystek-

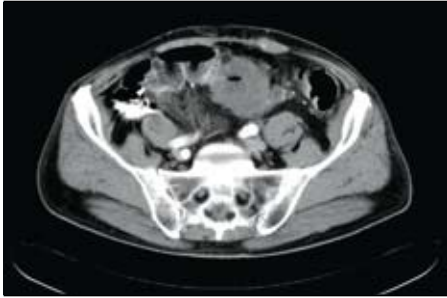
tómia, pre sonografický nález cholelitov. Počas operačného zákroku pri revízii brušnej dutiny bol vizualizovaný tumor veľkosti mužskej päste v oblasti rektosigmoideálneho spojenia, s makroskopickou infiltráciou močového mechúra, arteria iliaca a početnou patologickou lymfadenopatiou, lokalizovanou aj paraaortálne. Chirurgom bol stav ochorenia hodnotený ako lokálne pokročilý, neresekabilný. U pacienta neboli prítomné pasážové ťažkosti či dilatácia črevných kľúčiek.

Výsledky vyšetrení a liečba

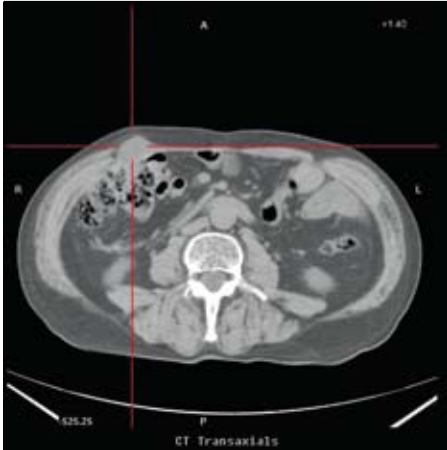
V rámci stanovenia rozsahu ochorenia bola u pacienta realizovaná kolonoskopia, s nálezom stenotizujúceho tumoru, v hĺbke 25 cm od análneho zvierača. V histologickom obraze išlo o mucinózný adenokarcinóm rektosigmy, G1, K-RAS wild type. V laboratórnych vyšetreniach bol krvný obraz, renálne aj hepatálne parametre, ionogram bez patológie, onkomarkery ľahko zvýšené – CEA 6,8 ng/ml, CA 19 – 9 17,5 U/ml v norme. Pri stanovení rozsahu ochorenia bolo realizované CT vyšetrenie (hrudník + brucho + malá panva), kde bolo popísané tumorózne zhrubnutie orálnej časti colon sigmoideum, pravdepodobná infiltrácia močového mechúra a príslušných kľúčiek tenkého čreva, infiltrácia arteria iliaca, lokoregionálna a retroperitoneálna lymfadenopatia (obrázok 1). U pacienta teda išlo podľa dostupných vyšetrení o IV. štádium ochorenia v.s. cT4NxM1 (patologická LAP).

S ohľadom na rozsah ochorenia sme sa rozhodli začať 1. líniiu chemoterapie v režime bFOL (4-týždňový režim) – 5FU (D1, 8, 15, 28) 500 mg/m², leukovorín (D1, 8, 15, 28) 20 mg/m², oxaliplatin (D1, 15) 85 mg/m², cetuximab

Obrázok 1. Lokálne pokročilý, nerezekabilný tumor a retroperitoneálna lymfadenopatia.



Obrázok 3. CT transverzálny rez.



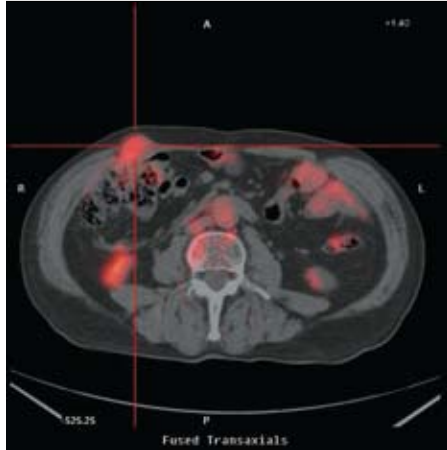
v úvodnej dávke 400 mg/m² a pokračovanie 250 mg/m². Táto liečba bola ambulantne podávaná od 11. októbra do 19. decembra 2008, bola dobre tolerovaná, bez výskytu toxicity G3/4, bez hematologickej toxicity. Vyskytli sa len periférna neuropatia – G1, prejavujúca sa diskrétnymi parastéziami akralných častí horných končatín a akneiformný raš – G2, s najvýraznejším prejavom na tvári a trupe v podobe početných splývajúcich pustúl s výrazným erytémovým lemom, ktorý sa objavil počas 4. týždňa podávania cetuximabu. Tento prejav toxicity sa nám podarilo podpornou liečbou stabilizovať, bez nutnosti redukcie dávok cetuximabu. Kožný raš bol známku žiadanej odpovede organizmu pacienta na anti-EGFR terapiu. Po ukončení liečby bolo realizované kontrolné stagingové CT vyšetrenie, ktoré preukázalo stabilizáciu až miernu regresiu patologického nálezu (obrázok 2).

13. januára 2009 bol vykonaný chirurgický zákrok – resekcia podľa Dixona s anastomózou end to end, bez nutnosti resekcie močového mechúra, nakoľko infiltrácia tumorom siahala len do serózy (resekčné okraje vo svalovine močového mechúra bez malignity), bolo odobratých 13 LU (vrátane patologických paraaortálnych LU). Definitívna histológia potvrdzuje pôvodnú diagnózu – stenotizujúci adenokarcinóm G2, odobratých 13 LU/8 LU pozitív (zo 4 odobratých paraaortálnych LU bola

Obrázok 2. Regresia patologického nálezu.



Obrázok 4. Fúzaný PET CT tranzverzálny rez.



1 LU pozitívna), pT3N2M1, IV. štádium. Chirurg výkon hodnotí ako radikálny.

V čase od februára 2009 do apríla 2009 pacient absolvoval adjuvantnú rádiokemoterapiu (RAT + 5FU). Externá rádioterapia bola aplikovaná v TD 50,4 Gy. Táto liečba bola kvôli toxicite (febrilná neutropénia komplikovaná septickým stavom, trombocytopenia G3 a hnačka G2), podaná nakoniec bez konkomitatnej chemoterapie. Od mája 2009 do novembra 2009, pacient absolvoval adjuvantnú liečbu kapecitabínom, v ktorej pre hraničnú hemopoézu nebolo možné pokračovať. Následne bol pacient observovaný do apríla 2010.

V máji 2010 sa na kontrolnom PET/CT objavila patologická solídna tumorózna formácia veľkosti 28 x 18 mm, v oblasti pravého mezogastria v úrovni prednej brušnej steny, s nejednoznačným charakterom, s vyjadrením podozrenia na recidívu (obrázky 3, 4). Ako možný dôvod recidívy sme predpokladali v tomto mieste technicky nesprávne uskutočnený odber biopsie cez operačnú ranu pri cholecystektómii. Vo všetkých okolitých lokalitách bol popisovaný t.č. stav bez zrejmych prejavov aktivity základného ochorenia. V júli 2010 pacient podstúpil chirurgickú extirpáciu tumoru. Tumor prerastal cez fasciu a peritoneum do dutiny brušnej, bol odstránený in toto. Pri histologizácii bola verifikovaná metastáza mucinózneho adenokarcinómu.

Záver

Podanie cetuximabu v kombinácii s CHT v 1. línii u tohto pacienta viedlo ku konverzii iniciálne nerezekabilného tumoru na resezabilný, s možnosťou radikálneho výkonu. Pacient s metastatickým ochorením v čase stanovenia diagnózy prežíva v súčasnosti viac ako dva roky, bez prejavu aktivity základného ochorenia.

Diskusia

Optimálna liečebná stratégia u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom je v súčasnosti vedená multidisciplinárnym tímom odborníkov a determinovaná stanovením liečebného cieľa. Zásadným rozhodnutím je, či je pacient indikovaný a bude tolerovať agresívny liečebný prístup. Agresívny prístup je indikovaný u týchto skupín pacientov:

- pacienti s potenciálne resezovateľnými pečeneňovými metastázami,
- pacienti s výrazne symptomatickým ochorením, keď je nutná regresia tumoru,
- a taktiež u pacientov s rizikom rýchlej deteriorácie zdravotného stavu, spôsobenej extenzívnou chorobou a/alebo biologickou podstatou tumoru.

U vyššie spomenutých skupín pacientov je voľbou kombinácia chemoterapie a cielenej liečby. V tejto situácii je rozhodujúce vyšetrenie stavu KRAS génu. U pacientov s KRAS mutáciou v tumore je v 1. línii vhodná liečba režimom obsahujúcim bevacizumab. V prípade pacientov s KRAS wild type tumorom je vhodnou liečebnou alternatívou kombinácia cetuximabu s chemoterapiou. Táto kombinácia dosahuje v 1. línii konzistentne vysoké odpovede na liečbu (ORR) a jej podanie odôvodňujú dáta, potvrdzujúce signifikantné zvýšenie resezability pečeneňových metastáz u pacientov s KRAS wild type tumorami. Cetuximab v kombinácii s chemoterapiou v neoadjuvantnej liečbe neresezovateľných pečeneňových metastáz hodnotila štúdia CELIM, v ktorej bolo 111 pacientov randomizovaných do 2 ramien: cetuximab v kombinácii s FOLFOX6, vs. cetuximab v kombinácii s FOLFIRI. Objektívne odpovede na liečbu predstavovali 68 % v ramene A, resp. 57 % v ramene B, bez signifikantného rozdielu medzi jednotlivými liečebnými režimami (rozdiel 11 %, 95 % CI : 8 – 30; odds ratio [OR] 1,62, 0,74 – 3,59; p=0,23). R0 resekcie boli realizované u 20 (38 %) z 53 pacientov v ramene A a 16 (30 %) z 53 pacientov v ramene B. KRAS status bol hodnotený retrospektívne, parciálna alebo kompletná remisia bola dosiahnutá u 47 (70 %) zo 67 pacientov s KRAS wild-type tumorami, v porovnaní s 11 (41 %) odpoveďami u 27 pacientov s KRAS-mutáciami

(OR 3.42, 1.35 – 8.66; $p=0.0080$). Podľa retrospektívnej analýzy viedla chemoterapia k zvýšeniu resekability pečenných metastáz z pôvodných 32 % na 60 % ($p<0.0001$) (4). Medzi ďalšie faktory ovplyvňujúce výber cielej terapie v 1. línii patria toxicita, ako aj zváženie dôkazov o účinnosti v neskorších líniiach liečby, nakoľko pre pacienta môže byť počas kontinua terapie prínosom použitie viacerých dostupných možností.

V prezentovanej práci sme hodnotili efektivitu a bezpečnosť cetuximabu v kombinácii s chemoterapiou v 1. línii liečby u pacientov s KRAS wild type metastatickým kolorektálnym karcinómom. Miera objektívnych odpovedí na liečbu (ORR) bola v hodnotenom súbore pacientov vysoká, s dosiahnutím 77,5 %. Medián času do progresie (mPFS) bol 16 mesiacov. Tieto výsledky sú konzistentné s výsledkami reportovanými z korešpondujúcich ramien v štúdií CRYSTAL (miera objektívnych odpovedí 57,3 %, medián času do progresie 9,9 mesiaca) a OPUS (miera objektívnych odpovedí 57,3 %, medián času do progresie 8,3 mesiaca), ako aj ďalšími reportovanými. Určité rozdiely v efektívite v nami hodnotenom súbore v porovnaní s vyššie spomenutými možno vysvetliť limitovaným počtom pacientov v našom súbore.

Kombinácia cetuximabu s oboma chemoterapeutickými režimami bola v našom súbore dobre tolerovaná. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli kožný raš, hnačka, neuropatia, slabosť, neutropénia a trombocytopénia. Frekvencia nežiaducich účinkov korešpondovala s dátami reportovanými z predchádzajúcich štúdií.

V prezentovanej kazuistike podanie cetuximabu s kombinácií s CHT ako neoadjuvant-

nej liečby v súlade so štúdiou CELIM viedlo ku konverzii iniciálne neresekabilného tumoru na resekabilný, s možnosťou radikálneho výkonu. Táto skúsenosť potvrdzuje nevyhnutnosť multidisciplinárneho prístupu pri rozhodovaní sa o liečbe konkrétneho pacienta, smerujúceho k selekcii pacientov vhodných pre jednotlivé modality, a tým ku personalizácii liečby pacientov s týmto závažným ochorením.

Záver

Výsledky nami hodnoteného súboru potvrdili efektivitu a akceptovateľný bezpečnostný profil cetuximabu v kombinácii s chemoterapiou v 1. línii liečby pacientov s KRAS wild type metastatickým kolorektálnym karcinómom.

Literatúra

1. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 450-456.
2. Venook AP. Epidermal growth factor receptor-targeted treatment for advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2435-2446.
3. Chung KY, Shia J, Kemeny NE et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1803-1810.
4. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66:3992-3995.
5. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007; 96: 1166-1169.
6. Borner M, Koeberle D, Von Moos R et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A randomized phase

II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Ann Oncol* 2008; 19: 1288-1292

7. Arnold D, Seufferlein T. Targeted treatments in colorectal cancer: state of the art and future perspectives. *Gut* 2010; 59: 838-85

8. Siena S, Sartore Bianchi A, di Nicolantonio F et al. Response: Re: Biomarkers Predicting Clinical Outcome of Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (8): 573-575.

9. Shankaran V, Obel J, Benson AB. Predicting Response to EGFR Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer: Current Practice and Future Directions. *The Oncologist* 2010; 15: 157-167.

10. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G et al. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2010; 28: 3570.

11. Bokemeyer C, Kohnen C, Rougier P et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2010; 28: 3506.

12. SPC Erbitux, júl 2010.

13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.

14. Thirion P, Michiels S, Pignon JP et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3766-3775.

15. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47.

16. Van Cutsem E, Dico M, Arber N. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. *Annals of oncology* 2010; 21(Suppl 6): vi1-vi10.

MUDr. Tomáš Šálek

Klinika klinickej onkológie,
Národný onkologický ústav,
Klenová 1, 831 01 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

