

Využití cetuximabu v 1. linii konverzní léčby metastatického kolorektálního karcinomu do jater

Luboš Holubec, Marie Votavová, Václav Liška, Tomáš Skalický, Alan Sutnar, Vladislav Třeška, Jindřich Fínek

Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

Radioterapeutické a onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Plzeň

U primárně neresekabilních jaterních metastáz může neoadjuvantní konverzní systémová léčba při použití moderních režimů chemoterapie v kombinaci s cílenou biologickou léčbou umožnit radikální chirurgickou resekci metastatických ložisek na játrech. Optimální konverzní režim by měl být co nejméně toxický. Tato kritéria splňuje monoklonální protilátka cetuximab. Následující klinická kazuistika demonstruje využití cetuximabu v konverzní léčbě jaterních metastáz, která vedla k jejich radikální resekci.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, jaterní metastázy, konverzní léčba, cetuximab, radikální chirurgická resekce.

Using cetuximab in first-line conversion therapy for liver metastatic colorectal cancer

In primarily unresectable liver metastases, neoadjuvant conversion systemic therapy with the use of modern chemotherapy regimens in combination with targeted biological therapy may allow for a radical surgical resection of metastatic foci in the liver. An optimal conversion regimen should be one with the least toxicity. These criteria are met by the monoclonal antibody cetuximab. The present clinical case report demonstrates the use of cetuximab in conversion therapy for liver metastases that resulted in their radical resection.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, conversion therapy, cetuximab, radical surgical resection.

Onkologie 2013; 7(1): 50–51

Úvod

Česká republika patří k zemím s nejvyšším výskytem kolorektálního karcinomu (1). Zhruba u 50 % nemocných se v průběhu nádorového onemocnění objeví distanční metastázy, nejčastěji v játrech. Přes všechny pokroky onkologické léčby dává pacientům naději na vyléčení či prodloužené přežívání pouze radikální chirurgická resekce metastatických ložisek (2). Primárně chirurgicky léčitelných je necelých 30 % nemocných. Při použití dostupných metod multimodální léčby lze ze zbývajících 70 % primárně neresekabilních nemocných získat dalších až 30 % nemocných schopných podstoupit chirurgický zákrok s kurbilním záměrem (3). Klíčovou roli zde sehrává odborný multidisciplinární tým (onkolog, radio-diagnostik, jaterní chirurg). Tam, kde tato spolupráce dobře funguje, lze dosáhnout pětiletého přežití pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu přes 50 % (4, 5).

Průkaz účinnosti cetuximabu v 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu přinesla studie fáze III. CRYSTAL a studie fáze II. OPUS (6, 7).

U primárně neresekabilních jaterních metastáz je na místě zahájení onkologické léčby, a po „downsizingu“ (zmenšení ložiska), provedení resekce (8). Neoadjuvantní konverzní systémovou léčbou lze při použití moderních režimů chemoterapie s oxaliplatinou a irinotekanem

přidaných k 5-fluorouracilu a leukovorinu nebo kapecitabinu, dosáhnout objektivní léčebné odpovědi více než 50 % a až 24měsíčního mediánu přežití (9). Přidání cílené biologické léčby současně s konvenční chemoterapií počty objektivních léčebných odpovědí a délku přežití nadále zvyšuje. Optimální konverzní režim by měl být co nejméně toxický. Nežádoucí projevy hepatotoxicity konvenčních chemoterapeutik jsou všeobecně známy (10, 11). Cílená biologická léčba by tedy měla být zatížena minimem nežádoucích účinků na jaterním parenchymu. Tato kritéria splňuje monoklonální protilátka cetuximab (12, 13). U nemocných s neresekovatelnými jaterními metastázami a nemutovaným K-ras byla účinnost indukční léčby cetuximabem prokázána v multicentrické, randomizované studii CELIM (14). Studie ukázala, že u 79 % pacientů s nemutovaným genem K-ras došlo při léčbě cetuximabem k výraznému zmenšení velikosti a rozsahu metastáz, což umožnilo provést jejich resekci u 43 % pacientů. V průměru u 34 % nemocných se podařilo provést radikální R0 resekci, přičemž u režimu FOLFOX 6+cetuximab se jednalo o 38 % nemocných, u režimu FOLFIRI+cetuximab se jednalo o 30 %.

Popis klinického případu

Předmětem klinické kazuistiky je případ 60letého muže, který v dubnu 2012 podstoupil

abdominoperineální amputaci rekta pro středně diferencovaný adenokarcinom, který prorůstal do perirektálního tuku, s lymfangioinvasí, s perineurální a perivaskulární propagací, bez metastatického postižení 19 nalezených uzlin, s 2 nádorovými depozity v perirektálním tuku a s generalizací do jater pT3pN1cM1a bez mutace genu K-ras a B-raf. Dle USG a CT vyšetření bylo v játrech pravého laloku izoechogenní ložisko průměru 50 mm s hypoechogenním lemem, v centru tohoto ložiska byl anechogenní prostor 20 mm. V levém laloku jaterním byla patrna ještě 3 další, spíše hypoechogenní ložiska, největší průměru 40 mm, taktéž s hypoechogenním lemem.

Nález na játrech byl vyhodnocen multioborovým týmem jako inoperabilní a bylo rozhodnuto o konverzní neoadjuvantní léčbě v první linii ve schématu cetuximab v kombinaci s režimem FOLFOX 6. Cetuximab byl v této kombinaci podán ve 14denním intervalu v dávce 500 mg/m². Nemocný zahájil léčbu v květnu 2012 a do srpna 2012 bylo podáno 6 sérií této chemoterapie. Nemocný léčbu toleroval velmi dobře, jediným vedlejším příznakem byl akneformní exantém II.–III. stupně. Nemocný si aplikoval krém s 0,1% vitamínem K1 v kombinaci se systémovou antibiotickou léčbou a antihistaminiky. Tato léčba umožnila nemocnému pokračovat v konverzní léčbě bez snížení dávkové intenzity léčby a prodloužení dávkového intervalu.

Na kontrolním dvofázovém CT vyšetření jater došlo k následujícím změnám: Závěr „Při srovnání s minulým vyšetřením došlo ke zřetelné regresi velikosti všech patrných jaterních metastáz cca o 30 %, navíc jsou ostře ohraničené a výrazněji hypodenzní v rámci reakce na léčbu. Nebyly prokázány čerstvé ložiskové změny v jaterním parenchymu“.

Na základě tohoto nálezu bylo rozhodnuto o provedení operace na játrech. Nemocnému byla v září 2012 provedena radiofrekvenční ablace (RFA) 2 metastatických ložisek v levém jaterním laloku. V pravém jaterním laloku bylo dle peroperačního USG vyšetření dalších 5 ložisek jaterních metastáz. Následně byla v rámci intervenční radioterapie provedena embolizace pravé portální větve (20 ml směsi Glubran – Lipiodol v ředění 1:10) za účelem zmenšení pravého jaterního laloku před plánovanou pravostrannou hepatektomií. Nemocný byl dále zařazen do studie regenerace jaterního parenchymu kmenovými buňkami krvetvorby. Po opakované aplikaci růstového faktoru granulopoézy (filgrastim) byla u nemocného provedena aferéza s odběrem kmenových buněk. Po zavedení katétru k aplikaci kmenových buněk byly nemocnému implantovány kmenové buňky do oblasti levé portální větve.

U nemocného byla následně pomocí dvofázového CT vyšetření jater provedena volumetrie obou jaterních laloků. Ve chvíli, kdy levý jaterní lalok dosáhl velikosti 41 % jaterního objemu, byla provedena radikální pravostranná hepatektomie s odstraněním všech metastatických ložisek. V současné době se nemocný zotavuje z náročné operace, budou provedena další zob-

razovací vyšetření k ozřejmení funkčnosti zbylého jaterního parenchymu. Po zotavení bude nemocný pokračovat v adjuvantní onkologické léčbě – optimálně 6 cykly, následně bude nemocný intenzivně dispenzarizován v jaterní poradně chirurgické kliniky a na onkologickém pracovišti.

Závěr

Z výše uvedené kazuistiky je patrné, že využití cetuximabu v konverzní léčbě jaterních metastáz může být účinné, nezbytné je však, aby na tuto léčbu navazovala léčba chirurgická, protože pouze radikální resekce jaterních metastáz může vést k výraznému prodloužení přežití nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem.

Podporováno projektem

CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Literatura

1. Suchánek Š, Vepřeková G, Májek O, Dušek L, Zavoral M. Epidemiologie, etiologie, screening a diagnostika kolorektálního karcinomu, včetně diagnosticko-terapeutických zákroků na tlustém střevě, Onkologie 2011; 5(5): 261–265.
2. Ryska M, Pantoflíček J, Dušek L. Chirurgická léčba jaterních metastáz kolorektálního původu v České republice: současný celostátní survey, Rozhledy v chirurgii 2010; 89(2): 100–108.
3. Oliverius M, Šafanda M, Kříž R. Multimodální léčba metastáz kolorektálního karcinomu. Remedia on-line 2009: 5.
4. Oliverius M, Šafanda M, Petruželka L. Soudobý pohled na léčbu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Klin Onkol 2010; 23(2): 73–77.
5. Třeška V, Skalický T, Sutnar A, Liška V. Chirurgická léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Rozhledy v chirurgii 2009; 88(2): 69–74.
6. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol. 2011; 22(7): 1535–1546.

7. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009; 360(14): 1408–1417.

8. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2005; 23(9): 2038–2048.

9. Kubala E, Petruželka L, Sedláčková E. Chemoterapie a biologická léčba v komplexní léčbě karcinomu tlustého střeva a konečníku. Kdy, proč, jak? Rozhledy v chirurgii 2009; 88(6): 303–307.

10. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. J Am Coll Surg 2005; 200(6): 845–853.

11. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, et al. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. J Gastrointest Surg 2003; 7(8): 1082–1088.

12. Pessaux P, Panaro F, Casnedi S, et al. Targeted molecular therapies (cetuximab and bevacizumab) do not induce additional hepatotoxicity: preliminary results of a case-control study. Eur J Surg Oncol 2010; 36(6): 575–582.

13. Liška V, Třeška V, Mirka H, et al. Immediately preoperative use of biological therapy does not influence liver regeneration after large resection—porcine experimental model with monoclonal antibody against epidermal growth factor. In Vivo 2012; 26(4): 683–691.

14. 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(1): 38–47.

Článek přijat redakcí: 17. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2013

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

Radioterapeutické a onkologické oddělení FN

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

holubec@fnplzen.cz