

Kazuistika pacienta s karcinomem rekta, u kterého došlo ke kompletní klinické odpovědi jaterního postižení po systémové léčbě FOLFOX + cetuximab

Igor Richter¹, Josef Dvořák², Zuzana Hanušová¹, Jiří Bartoš¹

¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

²Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Jedinou nadějí na dlouhodobé přežití pacientů s kolorektálním karcinomem metastazujícím do jater je radikální chirurgická resekce jaterních metastáz. Systémová léčba zvyšuje pravděpodobnost úspěšného chirurgického odstránění jaterních metastáz. Cílem systémové léčby je dosažení co největší léčebné odpovědi. V současné době se využívá kombinace systémové chemoterapie s cílenou léčbou. Kazuistika prezentuje pacienta, u kterého po chemoterapii FOLFOX v kombinaci s cetuximabem došlo ke kompletní klinické remisi onemocnění. Nezbytnou součástí úspěšné léčby je prezentace pacienta v rámci multidisciplinárního týmu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, jaterní metastázy, chemoterapie, cílená léčba, cetuximab.

The complete response rate of liver metastasis in patients with metastatic colorectal cancer treated with the systemic chemotherapy FOLFOX and cetuximab

Only a complete radical surgical resection of the liver metastasis is a chance of the long-term survival in patients with metastatic colorectal cancer. The probability of the radical resection could be achieved by the application of the systemic treatment. The main of systemic treatment is to achieve the greatest possible overall response rate. The combination of chemotherapy and targeted treatment is a standard now. Our case presents the patient with metastatic colorectal cancer with the complete response in liver metastasis after FOLFOX regimen with cetuximab. The premise of the successful treatment is the patients presentation in multidisciplinary team.

Key words: colorectal cancer, liver metastasis, chemotherapy, targeted treatment, cetuximab.

Onkologie 2013; 7(4): 208–210

Úvod

Kolorektální karcinom představuje závažný celospolečenský zdravotní i ekonomický problém. Incidence onemocnění má trvale stoupající charakter. Česká republika bohužel patří mezi země s nejvyšší incidencí tohoto závažného onemocnění (1). Zhruba 50 % všech nemocných s kolorektálním karcinomem dospěje do stadia vzdálené generalizace. Nejčastějším místem vzniku metastáz u karcinomu tlustého střeva a konečníku jsou játra. Jedině chirurgické odstránění jaterních ložisek zajistí dlouhodobou kompletní remisi onemocnění. Možností, jak zvýšit naději na její odstránění, je aplikace neo-adjuvanční systémové léčby. Cílem této léčby je tedy dosažení co největší léčebné odpovědi. Kazuistika prezentuje nemocného s generalizací karcinomu konečníku do jater, který byl recentně léčen na našem oddělení systémovou léčbou FOLFOX + cetuximab, po které byla dosažena klinická kompletní remise jaterního postižení.

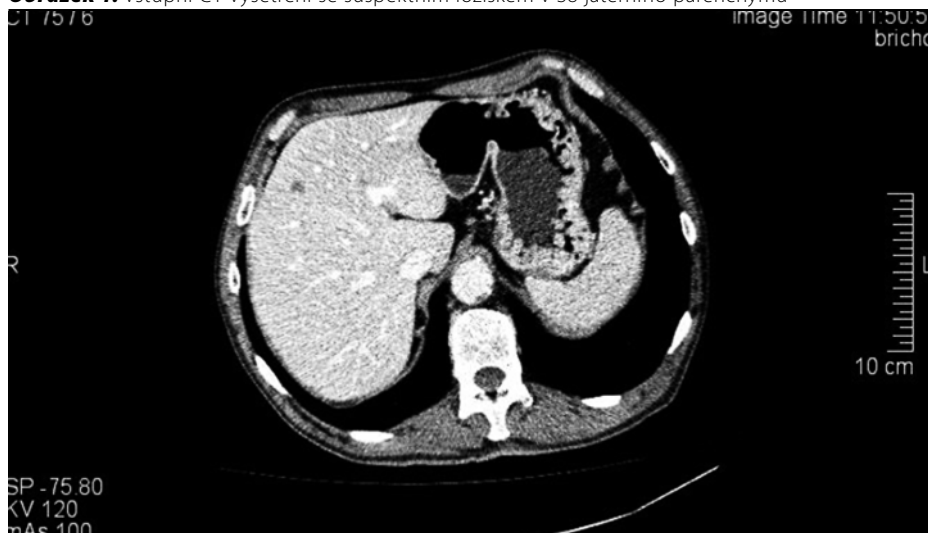
Popis případu

58letý nemocný bez komorbidit byl vyšetřován pro zažívací obtíže ve spádové nemocnici s nálezem stenozy karcinomu rektosigmatu. V rámci přešetření bylo zjištěno dle vstupního CT vyšetření nejasné ložisko v 8. segmentu jater

10 x 7 mm (obrázek 1). K upřesnění charakteru ložiska byl proveden kontrastní ultrazvuk s jasným metastatickým ložiskem průměru 16 mm ve stejné lokalizaci (obrázek 2). Vzhledem k stenozy karcinomu a klinickým obtížím byla v dubnu 2013 provedena akutně nízká přední resekce konečníku. Histologicky byl potvrzen nález invazivního tubulárního adenokarcinomu, grade II, z 9 lymfatických uzlin byly 4 s nálezem metastázy adenokarcinomu, patologické TNM stadium: pT3pN2aM1 (HEP), mutace K-ras nebyla

prokázána. Peroperačně chirurg popsal nález dalších 3 metastatických ložisek jater do 10 mm (segmenty 5, 6 a 8). Nemocný byl po operaci v dobré kondici, celkový performance status 0. Po konzultaci pacienta v rámci multidisciplinárního týmu byla indikována systémová neo-adjuvanční léčba s následnou resekcí jaterních metastáz. Vzhledem k nemutovanému k-ras jsme zvolili kombinaci FOLFOX s cetuximabem. Léčba byla zahájena v polovině května 2013. Celkem jsme pacientovi aplikovali 6 cyklů

Obrázek 1. Vstupní CT vyšetření se suspektním ložiskem v S8 jaterního parenchymu



Obrázek 2. Kontrastní USG s nálezem 16 mm meta ložiska v játrech**Obrázek 3.** PET/CT po 2,5měsíční léčbě bez nálezů metastatického postižení jater

ve 2týdenních intervalech, poslední koncem července 2013. U nemocného se hned po prvním podání cetuximabu objevil kožní akneiformní exantém, grade I. Po třetím cyklu byl pacient hospitalizován na spádovém chirurgickém oddělení pro týden trvající průjmy s minerálovou dysbalancí a nutností parenterální rehydratace. Také došlo ke zhoršení kožní toxicity na tváři a hrudníku na grade II. Lokálně byl kožní nález ošetřen po konzultaci s dermatovenerologem. Po 6 cyklu byl nemocný opět hospitalizován pro týden trvající průjmy nereagující na léčbu antidiarhoetiky. V klinickém obraze měl dále výraznou aftózní stomatitidu s nemožností perorálního příjmu potravy a tekutin. Proto byla nutná parenterální hydratace, zavedení nazogastriční sondy k výživě, aplikace somatostatinu. Celkově nemocný zhubnul 10 kg od začátku léčby. Postupně po terapii docházelo ke zlepšení stavu, nemocný začal přijímat potravu per os. Po stabilizaci stavu jsme provedli PET/CT bez

známek viabilní neoplazie (obrázek 3). Pacient po konzultaci v multidisciplinárním týmu nebyl indikován k operačnímu řešení. Pokračování systémové léčby pacient odmítl. Indikovali jsme radioterapii pánevní oblasti vzhledem k pT3pN2a onemocnění a následně pečlivou dispenzarizaci pacienta.

Diskuze

Asi u 50 % nemocných s kolorektálním karcinomem dojde v průběhu onemocnění k diseminaci se vznikem vzdálených metastáz. Systémová léčba při použití kombinace oxaliplatin, irinotekanu, 5-fluorouracilu, kapecitabinu a cílené terapie (cetuximab, bevacizumab, panitumumab) prodloužila celkové přežití za hranici 2 let (2–6). Jedinou nadějí pro dlouhodobé víceleté přežití nebo úplné vyléčení je chirurgické odstranění metastáz (7). Nejčastěji vznikají metastázy u kolorektálního karcinomu v játrech. Po kurativní resekci jaterních metastáz

žije 10 let kolem 33 % nemocných (8). Asi u 75 % nemocných s jaterními metastázami jsou tyto metastázy primárně hodnoceny jako neresekabilní. Podle Konsenzu Evropské pracovní skupiny pro oblast jaterních metastáz kolorektálního karcinomu lze rozlišit tři skupiny nemocných: optimálně resekabilní, optimálně neresekabilní a neresekabilní jaterní metastázy (9).

Neoadjuvantní systémová léčba je možností jak zvýšit procento radikální resekce jaterních metastáz. Další její výhodou je možnost eliminace mikrometastatického postižení. Nevýhodou je riziko progresu onemocnění (10). Proto je doporučeno hodnotit rozsah postižení ve dvouměsíčních intervalech. Na druhé straně je také důležité vzít v úvahu i hepatální toxicitu systémové terapie, která může zhoršit pooperační morbiditu pacienta (kupř. venookluzivní nemoc po oxaliplatině, steatohepatitida po irinotekanu). Délka neoadjuvantní léčby by neměla přesáhnout 4 měsíce. Při určení léčebné strategie je nutná konzultace pacienta v rámci multidisciplinárního týmu. U pacientů se synchronním metastatickým postižením je v případě operabilních metastáz vhodné provést synchronní resekci primárního tumoru i jaterního postižení s následnou adjuvantní léčbou. Resekce jenom primárního tumoru je upřednostněná u pacientů s hrozcími komplikacemi. V případě metachronních operabilních metastáz je ke zvážení indikace neoadjuvantní léčby. Klinická studie EORTC 40983, kde byl studován efekt režimu FOLFOX4 perioperačně (6 cyklů před a 6 cyklů po operaci), prokázala 3leté delší přežívání bez známek progresu onemocnění u nemocných léčených perioperační chemoterapií (42% vs. 33%). Pooperační neletální komplikace ale byly vyšší v ramenu s perioperační chemoterapií (25% vs. 16%) (11).

Mnohem častěji se neoadjuvantní systémová léčba indikuje u skupiny pacientů s optimálně neresekabilním onemocněním. Nutností je ale vyhovující stav pacienta ke zvládnutí léčby a následně provedení jaterní resekce. Základním ukazatelem této indikace je léčebná odpověď (RR, response rate). Léčba dosahující vysoké léčebné odpovědi zvyšuje počet kurativních resekcí jaterních metastáz. Nejčastěji se využívají léčebné kombinace oxaliplatinu nebo irinotekanu spolu s cílenou léčbou (cetuximab, panitumumab nebo bevacizumab). V tabulce 1 jsou uvedeny některé režimy a procento léčebných odpovědí.

Zdá se, že nejvíce dat je při použití cílené léčby s cetuximabem. Cetuximab lze upřednostnit při indikaci u pacienta s nemutovanou formou genu K-ras. Bevacizumab lze zvážit u mutované formy genu K-ras. Přímé srovnání cetuximabu

Tabulka 1. Procento léčebné odpovědi vybraných režimů

Režim	Počet pacientů	Léčebná odpověď (%)
FOLFIRI/cetuximab (12)	132	46,9
FOLFOX4/cetuximab (13)	169	46
FOLFOXIRI (14)	66	36
Chrono IFLO/cetuximab (15)	43	79,1
CAPOX/bevacizumab (16)	56	64

a bevacizumabu přinesou výsledky probíhající klinické studie CALGB 80405. Výhodou cetuximabu je skutečnost, že nemá vliv na hojení pooperačních ran a nezvyšuje riziko krvácivých komplikací. Proto není nutno léčbu vysazovat 4–5 týdnů před operačním výkonem ve srovnání s bevacizumabem.

Naše kazuistika prezentovala pacienta s karcinomem konečníku a synchronním metastatickým postižením jater. Vzhledem ke klinickému projevu stenozyujícího tumoru rekta, byla v první době provedena akutní resekce konečníku, kde byly zjištěny peroperačně 4 metastatická ložiska jater. Po operaci byla indikována neoadjuvantní léčba. Vstupní PET/CT nebylo provedeno. Důvodem je absence dostupnosti vyšetření v libereckém kraji a delší čekací doby na mimošpádových pracovištích (cca 4 týdny). Proto jsme léčbu zahájili i bez vstupního PET/CT vyšetření. Po 2,5měsíční léčbě byla na PET/CT popsána kompletní remise onemocnění (obrázek 3).

Kompletní klinická remise je další často diskutovanou problematikou. Otázkou je, zda resekovat „zdravou tkáň“, nebo nikoliv. Nutno dodat, že kompletní klinická remise nepředstavuje vyléčení. Bylo prokázáno, že až v 80 % zůstávají v místě původních ložisek nádorové buňky (17). V našem případě, i vzhledem k horší toleranci pacienta na systémovou léčbu s nutností výrazné podpůrné léčby vyžadující déle trvající hospitalizaci, nebylo operační řešení indikováno. Výskyt a stupeň kožní toxicity koreloval s léčebnou odpovědí, jak bylo prokázáno v klinických studiích (5).

Závěr

Nejčastějším místem vzniku metastáz u karcinomu tlustého střeva a konečníku jsou játra. Jedině chirurgické odstranění jaterních ložisek zajistí dlouhodobou kompletní remisi onemoc-

nění. Možností, jak zvýšit naději na jejich odstranění, je aplikace neoadjuvantní systémové léčby. Cílem této léčby je tedy dosažení co největší léčebné odpovědi. Tato terapie by měla být indikovaná u pacientů s optimálně neresekabilním onemocněním a u části pacientů s primárně resekabilním onemocněním. Nemocní se synchronním postižením jater (zvláště s ložisky do 2 cm) by měli být indikováni k primární operaci jednak primárního tumoru, jednak metastatického ložiska. Nejčastěji se používají cytostatické režimy na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu. V současnosti lze doporučit jejich kombinaci s cílenou léčbou. V případě nemutovaného genu *kras* lze doporučit cetuximab, u kterého je k dispozici nejvíce dat. V případě mutace genu *kras* je možností podání bevacizumabu. Doporučuje se kontrolní zobrazovací vyšetření po 2 měsících léčby. Celková délka neoadjuvance by neměla překročit 4 měsíce pro možnost hepatální toxicity. Nutnou podmínkou je i celkový stav pacienta, schopnost podstoupit nejenom systémovou léčbu, ale i následné operační řešení. Základem úspěšné léčby je konzultace pacienta v rámci multidisciplinárního týmu. Výše popsaná kazuistika představuje pacienta léčeného neoadjuvantním režimem FOLFOX/cetuximab, u kterého došlo ke klinické kompletní remisi. Na druhou stranu byla vyjádřena i toxicita léčby s nutností déle trvající hospitalizace pacienta.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice (on-line). Masarykova univerzita 2005. www.svod.cz
2. Douillard JY, Cunningham D, Roth Ad, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 18: 2938–2947.
3. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.

4. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
5. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.
6. Richter I, Dvořák J. Farmakoterapie metastatického kolorektálního karcinomu – současné možnosti. *Remedia* 2011; 21: 42–48.
7. Vyzula R, Žaloudík J. Rakovina tlustého střeva a konečníku, vybrané kapitoly. Maxdorf 2007: 287.
8. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575–4580.
9. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of Sunitinib and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20 (6): 958–992.
10. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple metastases? *Ann Surg* 2004; 240 (6): 1052–1061.
11. Nordlinger B, Skryb H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 with surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007–1016.
12. Van Cutsem E, Lang I, D'Haens GD, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl.abstract 2).
13. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 26:2013–2019.
14. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670–1676.
15. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus chromomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010; 1542–1547.
16. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1830–1835.
17. Benoist S, Bouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal cancer metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24:3939–3945.

Článek přijat redakcí: 2. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 16. 9. 2013

MUDr. Igor Richter

Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10, 460 63 Liberec
Igor.Richter@seznam.cz