

Rychlá, hluboká a dlouhotrvající odpověď na cetuximab

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Kazuistika popisuje případ pacientky v celkově špatném stavu s masivně generalizovaným metastatickým kolorektálním karcinomem do jater (mCRC) s incipientními známkami jaterního selhávání. Kombinovaná chemoterapie s anti-EGFR preparátem vedla k rychlé, hluboké a dlouhotrvající léčebné odpovědi.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, jaterní metastázy, jaterní selhání, cetuximab.

Rapid, deep and long lasting response to cetuximab

We describe a case-report of patient with massively disseminated mCRC to the liver with incipient signs of liver failure. Combined treatment with use of chemotherapy + anti-EGFR antibody lead to rapid, deep and long lasting response.

Key words: mCRC, liver metastases, liver failure, cetuximab.

Úvod

Metastatický kolorektální karcinom je v současnosti nevyléčitelné onemocnění. Vzhledem k pokrokům v chemoterapii, cílené terapii a multidisciplinárnímu přístupu se ale přežívání těchto pacientů neustále prodlužuje. Volba první linie paliativní chemioterapie je zásadní pro dosažení co nejlepší odpovědi a měla by být vybrána po komplexním zhodnocení charakteristik nádoru, profilu pacienta a toxicity režimu. Zcela zásadní pro volbu iniciačního režimu je znalost mutačního stavu RAS a BRAF a v poslední době taky stavu MMR/MSI. Navíc se ukazuje, že i stranová lokalizace primárního nádoru hraje důležitou roli v rozhodování o léčbě a je tak nejlevnějším prognostickým i prediktivním markerem léčby.

U pacientů s nemutovaným RAS a BRAF je lékem volby anti-EGFR terapie v 1. linii metastatického onemocnění s jasným be-

nefitem u levostranných nádorů. Postavení anti-EGFR preparátů v léčbě pacientů s pravostranným mCRC není zcela jasně definováno. Chemoterapie s anti-EGFR terapií vede k vyšší hloubce odpovědi nádoru/metastáz a rychlejšímu nástupu odpovědi na terapii bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru, a tím i zvyšuje možnost sekundárních resekcí. Právě tato skupina pacientů (kde je cílem rychlý nástup účinku a cytoredukce) s pravostranným primárním nádorem může být kandidátem pro anti-EGFR terapii. Po progresi na 1. linii s anti-EGFR preparáty při celkově dobrém klinickém stavu pacienta je možností pokračování v léčbě v chemoterapii s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept).

V případě mutovaného RAS a nemutovaného BRAF jsou jedinou možností cílené terapie anti-VEGF preparáty (bevacizumab) bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru. Po progresi na první linii lze pokračovat ve stejném anti-VEGF (bevacizumab) preparátu, nebo lze indikovat jiný preparát ze skupiny anti-VEGF (aflibercept).

čovat ve stejném anti-VEGF (bevacizumab) preparátu, nebo lze indikovat jiný preparát ze skupiny anti-VEGF (aflibercept).

A konečně v případě mutovaného BRAF je preferována kombinace dublet, nebo u velmi selektované skupiny pacientů triplet + anti-VEGF v první linii. Po progresi na první linii léčby byla dlouho v podstatě jedinou možností pro tyto pacienty chemoterapie s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept). Po publikování výsledků studie BEACON je nyní standardem pro předlžené mtBRAF pacienty kombinace encorafenib + cetuximab. Samotné anti-EGFR preparáty u této skupiny (mtBRAF) pacientů jsou s minimální účinností, resp. bez efektu.

Bez ohledu na mutační stav RAS a BRAF je po progresi na dvou liniích systémové chemioterapie možností buď trifluridin/tipiracil, nebo regorafenib ve třetí linii léčby. Účinnost těchto dvou preparátů je podobná, liší se profilem toxicity (1).

Kazuistika

Pacientka (nar. 1969) byla v říjnu 2019 vyšetřena u svého praktického lékaře pro celkové zhoršení stavu (progredující únava, slabost, dyspepsie, nechutenství, váhový úbytek) a ztrátu soběstačnosti. V létě 2019 svůj stav pacientka hodnotila jako velmi dobrý, ale od září 2019 došlo postupně ke zhoršování, zejména k progresi únavy a celkové nevykonnosti. Pacientka byla pro recidivující subfebrilie opakovaně ambulantně u svého praktického lékaře léčena antibiotiky s krátkodobým efektem. V říjnu 2019 se po další terapii antibiotiky navíc dostavily průjemy a krev ve stolici. Nikam odeslána nebyla a průjemy byly praktickým lékařem spojovány s protražovanou antibiotickou terapií a ani pacientkou udávaná přítomnost krve ve stolici nevedla k dovyšetření etiologie potíží pacientky. Stav pacientky dále progredoval a současně došlo k prohloubení váhového úbytku (10 kg/3 měsíce) na 50 kg při výšce 170 cm. V prosinci 2019 již byla zachycena i elevace jaterních testů a hmatná objemná hepatomegalie. S pracovní diagnózou cirhóza nejasné etiologie byla pacientka odeslána praktickým lékařem na interní oddělení k další diagnostice. Dle vstupního ultrazvukového vyšetření byla popsána výrazná hepatomegalie se splývacími metastatickými ložisky prakticky kompletně prostupující zbylý funkční jaterní parenchym. Byla provedena histologická verifikace jaterního procesu, kde se prokázala nekrotická metastáza adenokarcinomu G3, kribriformní a solidní úpravy. Bylo vysloveno podezření na primární origo rozsevu z oblasti tlustého střeva. Vzhledem k pozitivnímu testu na okultní krvácení byla z indikace internistů za hospitalizace doplněna s odstupem 5 dnů od jaterní biopsie kolonoskopie s nálezem rozsáhlého, cirkulárního, exofyticky rostoucího, exulcerovaného tumoru v sigmatu (18–22 cm), prostupného pro endoskop. Histologicky se jednalo o adenokarcinom G2 intestinálního typu s tubulární a kribriformní úpravou. Molekulárně genetické

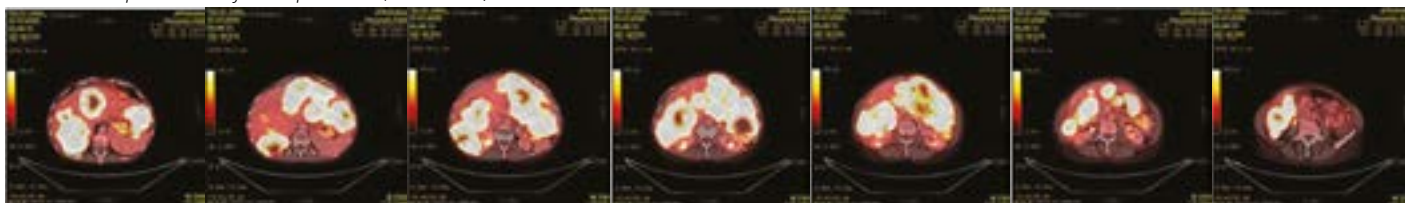
vyšetření bylo se závěrem wtRas, wtBraf, MSS nádor. Doplněné PET/CT vyšetření prokázalo masivní generalizaci karcinomu sigmatu do jater, kdy játra byly nerovných kontur, zvětšená (20 × 26 × 25 cm), difúzně prostoupená metastatickými ložisky až do velikosti 8 cm. Současně při takto rozsáhlé generalizaci byla přítomna portální hypertenze s otevřenými portosystémovými kolaterálami. Zvětšená játra vyplňovala prakticky celou dutinu břišní až do malé pánve (obr. 1). Onemocnění pacientky bylo dle dostupných zobrazovacích vyšetření hodnoceno jako cT3N0M1a (játra), wtRas, wtBraf, MSS.

Stav výkonnosti pacientky v době prvního vyšetření na onkologii koncem ledna 2020 byl hodnocen již jako PS 2–3 WHO. Dominovala kachexie, šedavý kolorit a objemná hmatná hepatomegalie (tuhé, nerovné, hrbolaté játra, palpačně nebolestivé), která ale vzhledem k habitu pacientky byla i patrná. Pacientka nebyla schopna práce, základní sebeobsluhy a trávila na lůžku větší část dne. Laboratorní vyšetření potvrdilo elevaci jaterních testů při rozsáhlém jaterním postižení: bilirubin 20,8 µmol/l, ALT 0,61 µkat/l, AST 2,21 µkat/l, ALP 12,98 µkat/l, GMT 14,12 µkat/l. Vstupně byla přítomná elevace nádorových markerů CEA 1 682,3 µg/l a Ca19-9 2 862,5 kU/l.

I přes celkově špatný stav pacientky PS 2–3 WHO s incipientními známkami jaterního selhávání byla i s ohledem na věk nemocné, která byla jinak bez komorbidit, zahájena paliativní chemoterapie režimem mFOLFOX6 (dávky nebyly redukovány) s pokusem o stabilizaci a zlepšení rozsahu jaterního postižení, které pacientku bezprostředně ohrožovalo na životě. Tolerance prvního cyklu byla nad očekávání dobrá a subjektivně pacientka udávala mírné zlepšení stavu ve smyslu menší únavy. Současně došlo k nepatrnému zlepšení jaterních testů. Celkový stav byl nicméně hodnocen stále jako PS 2–3 WHO. Od druhého cyklu byl přidán cetuximab s cílem maximalizovat efekt. Kombinovaná léčba vedla k prohloube-

ní odpovědi a regresi hepatomegalie, poklesu jaterních testů a celkovému zlepšení klinického stavu pacientky. Již po 3. cyklu léčby celkově (druhém s cetuximabem) byl patrný ústup hepatomegalie s kaudálním okrajem k pupku. Kožní toxicita cetuximabu byla mírná, G 1–2 (akneiformní exantém v oblasti nosu, nasolabiálních rýh, brady, sterna a interskapulárně). Nebyl pacientkou vnímán negativně, a proto nebyla zahájena specifická terapie. Stav pacientky se zlepšil každým dalším cyklem. Po 6. cyklu (pátém s cetuximabem) bylo břicho již v nivěu, hepatomegalie maximálně 5 cm pod oblouk a celkový stav pacientky byl hodnocen jako PS 1–2 WHO. Re-staging v červnu 2020, po 4 měsících léčby potvrdil významnou odpověď na léčbu, která byla hodnocena jako PR. Dle CT došlo k výrazné regresi metastatických ložisek obou laloků, byla přítomná menší necirkulární hypodenzní ložiska velikosti do 24 × 50 mm a došlo k ústupu hepatomegalie. Laboratorně se to projevilo poklesem jaterních testů: bilirubin 21,5 µmol/l, ALT 0,59 µkat/l, AST 0,74 µkat/l, ALP 6,08 µkat/l, GMT 4,49 µkat/l. Současně došlo k výraznému poklesu markerů: CEA 29,0 a Ca19-9 72,6 kU/l. Pacientka pokračovala v kombinované léčbě, ale pro projevy hand-foot syndromu (G1–2), neuropatie (G1–2) byla dávka oxaliplatinu a 5-FU redukována (75 %) od 8. cyklu. Od 11. cyklu pacientka pokračovala v režimu FUSA + cetuximab, který následně byl změněn na monoterapii cetuximabem (od 12. cyklu) pro neurotoxicitu (G2) a progredující hand-foot syndrom (G3), který se po ukončení chemoterapie s 5-FU s lokální terapií (kalciová masť) zlepšoval. Při monoterapii cetuximabem a pozvolném odeznívání nežádoucích účinků chemoterapie došlo ke zlepšení stavu a k dalšímu poklesu markerů, které se v srpnu 2020 normalizovaly. Krátce po re-stagingu v srpnu 2020 pacientka doma upadla (v.s. i s podílem perzistující neuropatie (G2) po oxaliplatině) a zlomila si pravý i levý krček femuru. Podstoupila implantaci totální endoprotézy

Obr. 1. Vstupní masivní jaterní postižení (leden 2020)



kyčelního kloubu oboustranně a následnou rehabilitaci.

Kontrola na onkologii po ortopedické operaci proběhla v říjnu 2020, tedy přibližně po 3 měsících od poslední aplikace cetuximabu. Pacientka byla ve výkonostním stavu PS 1 WHO, váhově stabilní 54 kg, s hepatomegalií maximálně 3–4 cm pod pravý žeberní oblouk. Markery byly v normě. Re-staging před opětovným zahájením monoterapie cetuximabem potvrdil stabilizaci onemocnění. Pacientka proto pokračovala od začátku listopadu 2020 do konce ledna 2021 v cetuximabu s dobrou tolerancí. V průběhu února – března 2021 byla ale léčba opět přerušena z důvodu absolvování lázeňské terapie. I poté před opětovným zahájením cetuximabu re-staging potvrdil stabilní onemocnění. V průběhu další terapie cetuximabem nebyly pozorovány nežádoucí účinky s výjimkou kožní toxicity G 1–2. V červenci 2021 na kontrolním re-stagingovém CT vyšetření bylo popsáno nové suspektní ložisko v S II jater (obr. 2). PET/CT vyšetření potvrdilo toto ložisko jako viabilní metastázu, což bylo hodnoceno jako progresse onemocnění (PD) a léčba cetuximabem byla po 27. aplikaci ukončena (celkem byla pacientka na terapii cetuximabem s přestávkami 16 měsíců). Dle PET/CT byla v červenci 2021 v játrech přítomna 3 ložiska v levém jaterním laloku (S II, S III, S IV – všechny o velikosti do 23 mm) a 3 ložiska v pravém jaterním laloku (z nichž největší o velikosti 28 mm bylo v S VI dorzokaudálně a další dvě menší ložiska byla těsně pod sebou v kraniodorzálním okraji S VII, každé o velikosti cca 17 mm), (obr. 3). I přes progresi dle zobrazovacích vyšetření byly markery v normě.

Vzhledem k progresi onemocnění byla u pacientky zahájena další řada paliativní systémové terapie, FOLFIRI + aflibercept. Tolerance byla výrazně horší než u předešlého režimu. Již po druhé aplikaci afliberceptu došlo k rozvoji symptomatické arteriální hypertenze s nutností úpravy medikace z mono-

terapie, přes dvoukombinaci až k trojkombinaci antihypertenziv. Současně byla přítomná gastrointestinální toxicita ve smyslu průjmů (G1–2), která si vynutila redukci dávek irinotecanu a od 8. cyklu jeho trvalé vysazení a pokračování v režimu FUFA + aflibercept. V rámci prvního re-stagingu na nové linii léčby byla popsána stabilizace onemocnění, markery stále v normě. Pro progresi hand-foot syndromu (G2–3) při FUFA + aflibercept byla pacientka od 11. cyklu na monoterapii afliberceptem. Aktuálně poslední re-staging byl proveden v únoru 2022, kdy bylo onemocnění opět hodnoceno jako SD, markery v normě. V dubnu 2022 byl aplikován 19. cyklus afliberceptu. Pacientka je na zavedené antihypertenzní medikaci stabilní, ve výkonostním stavu PS 0–1 WHO, váhově stabilní (65 kg).

Diskuze

Metastatický kolorektální karcinom je inkurabilní onemocnění, nicméně pokroky v systémové, lokoregionální a lokální terapii vedly k výraznému prodloužení celkového přežití pacientů, kdy medián OS dnes dosahuje 30 měsíců. V případě wtRas, wtBraf statutu nádoru máme v rámci první linie léčby k dispozici dvě možnosti cílené terapie v kombinaci s chemoterapií. V této situaci volba přidání cílené terapie závisí jednak od charakteristik nemocného (komorbidita), jednak od charakteristik onemocnění (rozsah metastatického onemocnění, cíl terapie – cytoredukce, nebo dlouhodobá kontrola symptomů onemocnění, stranová lokalizace primárního nádoru). Samozřejmě je potřeba zvažovat i profil toxicity konkrétního preparátu a přání pacienta.

Indikace anti-EGFR terapie v první linii metastatického onemocnění lze zvažovat jednoznačně v případě hraničně resektabilního onemocnění, kdy je cílem redukce nádorové masy a dosažení resektability v co nejkratší době s cílem minimalizovat postižení například jaterního parenchymu před plánovanou metastasektomií. Druhá indikace, kdy je

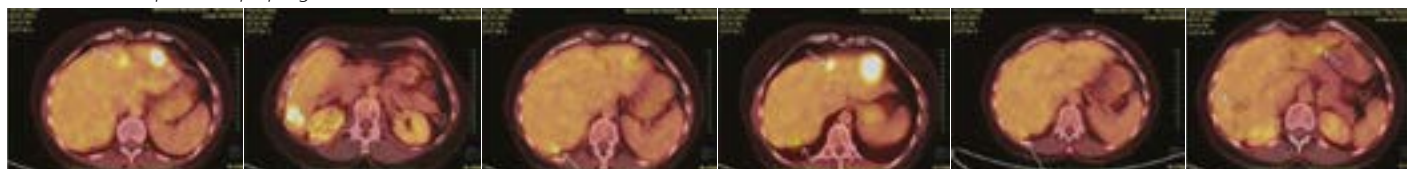
Obr. 2. Nové ložisko v S2 – hodnoceno jako PD při léčbě cetuximabem (červenec 2021)



preferencí anti-EGFR, může být situace zcela opačná, a tedy difúzní metastatické postižení orgánu, které bezprostředně ohrožuje nemocného selháním jeho funkce. To byl i případ naší pacientky, kdy difúzní jaterní postižení bylo spojeno s elevací jaterních testů (zejména obstrukční enzymy). V této situaci byla pro další osud pacientky zcela zásadní potřeba rychlé redukce nádorového postižení. Víme, že účinek anti-EGFR preparátů, které působí přímo na nádorovou masu nastupuje rychleji (early tumor shrinkage) a vede k hlubší léčebné odpovědi (depth of response) ve srovnání proti anti-VEGF preparátům, které fungují ovlivněním nádorové mikroprostředí, zejména angiogeneze (2, 3). Léčebná odpověď na kombinaci mFOLFOX6 + cetuximab byla rychlá, hluboká a dlouhotrvající.

V době progresu na cetuximabu byly přítomny 3 metastázy v pravém a 3 metastázy v levém jaterním laloku a asymptomatický primární nádor sigmoidu. Jaterní metastasektomie i přes velmi dobrou odpověď nebyla zvažována z několika důvodů. Jednak vstupní jaterní postižení bylo natolik masivní, že i když došlo k významné regresi metastáz, je otázka, v jakém stavu byl jaterní parenchym v segmentech, kde byly vstupně přítomny objemné nekrotické jaterní metastázy, a jednak radiologická kompletní remise nemusí znamenat patologickou kompletní remisi (4). Druhým důvodem, proč jsme neindikovali chirurgický

Obr. 3. Jaterní postižení při progresi na cetuximabu (červenec 2021)



výkon ve smyslu resekce asymptomatického primárního tumoru je, že tento výkon by vedl k morbiditě pacientky bez jasného benefitu na celkové přežívání (5).

PFS na 1. linii léčby cetuximabem byl 16 měsíců, a tedy delší než v registračních studiích s cetuximabem (6, 7). Studie CRYSTAL randomizovala 599 pacientů s mCRC do ramene s FOLFIRI + placebo a 599 pacientů do ramene FOLFIRI + cetuximab. Pacienti s wtKras nádory v rameni s kombinovanou terapií měli delší mPFS (9,9 měsíce vs. 8,7 měsíce; HR 0,68, $p = 0,02$). V rameni s kombinací došlo k prodloužení mOS (24,9 měsíce vs. 21,0 měsíce; HR 0,84) (6). Obdobné výsledky byly prezentovány ve studii FIRE-3 ($n = 592$ pacientů, randomizace 1:1), kde režim FOLFIRI + cetuximab byl srovnáván s FOLFIRI + bevacizumab v 1. linii léčby pacientů s wtKras mCRC. mPFS byl 10,0 měsíce vs. 10,3 měsíce (HR 1,06, $p = 0,55$). mOS byl ve prospěch kombinace s cetuximabem, kdy mOS byl 28,7 měsíce vs. 25,0 měsíce (HR 0,77, $p = 0,017$) (7).

Aktuálně je pacientka na 2. linii systémové léčby se stabilizací onemocnění. Je prakticky jistota, že i na této linii léčby dojde k progresi vzhledem k selekci rezistentních klonů buněk. Ve třetí linii je standardní možností léčby trifluridin/tipiracil nebo regorafenib. Obě tyto možnosti mají robustní data pro použití ve

3. linii léčby, nicméně jejich benefit ve smyslu ORR je zcela zanedbatelný a PFS a OS jsou krátké (8, 9).

Vzhledem k významné odpovědi na cetuximab přichází u naší pacientky v další linii určitě v úvahu re-challenge cetuximabem. Studie CRICKET je multicentrická studie fáze 2, kde bylo léčeno 28 pacientů. Podmínku zařazení do studie byla předlécenost cetuximabem v první linii léčby s dosažením alespoň parciální remise onemocnění, PFS alespoň 6 měsíců na první linii léčby a progresi na druholiniové léčbě s bevacizumabem. ORR při re-challenge cetuximabem + irinotekanem byl 21 % a DCR 54 % v celkové populaci. Studie explorativně taky hodnotila vliv ne/přítomnosti mutace Ras analýzou ctDNA na efektivitu kombinace. Analýza prokázala, že Ras mutace byla přítomna u 48 % pacientů. Navíc, odpověď (PR) byla pozorována pouze u pacientů s wtRas ctDNA při re-challenge cetuximabem. Pacienti s wtRas ctDNA měli signifikantně delší mPFS (4,0 měsíce vs. 1,9 měsíce; HR 0,44; $p = 0,03$). mOS byl 12,5 měsíce vs. 5,2 měsíce; HR 0,58; $p = 0,24$ (10). Tyto výsledky poskytují numericky lepší ORR, PFS, OS než v současnosti zavedené možnosti 3. linie léčby mCRC. Samozřejmě musíme vzít v úvahu, že tyto studie nelze zcela srovnávat vzhle-

dem k odlišnostem v studovaných populacích a dizajnu studií.

Skutečnost, že naše pacientka dosáhla v první linii léčby s cetuximabem hluboké odpovědi (PR), která trvala déle než 6 měsíců, je signálem, že tato strategie by mohla být úspěšná. Navíc je v současnosti pacientka bez anti-EGFR terapie 10 měsíců (tzv. cetuximab-free interval), což je rovněž významný prediktor potenciálního benefitu re-challenge strategie.

Závěr

Kazuistika popisuje případ pacientky s mCRC s masivní generalizací do jater s incipientními známkami jaterního selhávání, kdy kombinovaná léčba mFOLFOX6 + cetuximab vedla k rychlé, hluboké a dlouhotrvající odpovědi na terapii. Léčba druhou linií vedla ke stabilizaci onemocnění a v současnosti pacientka přežívá od doby diagnózy velmi pokročilého mCRC a zahájení paliativní léčby již 26 měsíců s relativně dobrou kvalitou života. Prezentovaná kazuistika dokazuje, že paliativní léčba v hraniční indikaci (špatný celkový stav pacienta, známky jaterního selhávání) může být spojena s dlouhodobým efektem a pro pacientku jednoznačně přinesla již nyní minimálně 2 roky života navíc.

LITERATURA

1. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2018;29(1):44-70. doi: 10.1093/annonc/mdx738. PMID: 29155929.
2. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP, et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer.* 2015;51(14):1927-1936. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.116. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26188850.
3. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1713-1729. doi: 10.1093/annonc/mdx175. PMID: 28407110; PMCID: PMC6246616.
4. Ramírez-Maldonado E, García-Pérez R, Ferrer-Fàbrega J, et

- al. Missing colorectal liver metastases: the surgical challenge. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(7):2163-2175. doi: 10.1007/s00423-021-02297-4. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34590190.
5. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. JCOG Colorectal Cancer Study Group. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(10):1098-1107. doi: 10.1200/JCO.20.02447. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33560877; PMCID: PMC8078424.
6. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0805019. PMID: 19339720.
7. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet On-*

- col. 2014;381(9863):303-312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177514.
10. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):343-350. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5080. PMID: 30476968; PMCID: PMC6439839.