

BIOLOGICKÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

MUDr. Jana Prausová, Ph.D.

Fakultní nemocnice Motol, Praha

Česká republika je celosvětově na špičce žebříčku incidence kolorektálního karcinomu. Každý rok je zhoubný nádor tlustého střeva zjištěn asi u 5 500 osob, karcinom konečníku je nově diagnostikován u 2 500 pacientů, tedy celkem 8 000 případů. Časná stadia jsou vyléčitelná chirurgicky nebo endoskopicky. Vzhledem k pozdním příznakům tohoto onemocnění však většina nemocných přichází již v pokročilém a často inoperabilním stavu. V polovině případů dojde v průběhu onemocnění ke vzniku vzdálených metastáz, přibližně u čtvrtiny pacientů jsou pak metastázy prokázány již v době stanovení diagnózy.

Před necelými deseti lety byla léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu založena na jediném léku – 5-fluorouracilu (5-FU), přičemž tento lék dosahoval četnosti odpovědi (RR – response rate) 20%, mediánu přežití bez progresu (PFS – progression-free survival) kolem 4 měsíců a střední doby celkového přežití (OS – overall survival) kolem 10–11 měsíců. Od té doby se tyto hodnoty nejméně zdvojnásobily díky kombinaci 5-FU (či kapecitabinu) s jinými cytostatiky (RR kolem 45%, PFS 8 měsíců a OS 20 měsíců). Přidání biologické léčby (bevacizumabu) k cytostatickým kombinacím posunulo délku přežití často za hranici tří let. Významné je i zařazení resekce metastáz, především jaterních, která dává naději na dlouhodobé přežívání či úplné vyléčení nemocných. Pětileté přežívání se pohybuje kolem 50% a u desetiletého přežití uvádějí někteří autoři i 30 %.

V současné době lékař onkolog volí při terapii metastazujícího kolorektálního karcinomu mezi režimy s fluoropyrimidiny a oxaliplatinou nebo irinotekanem, nejlépe v kombinaci s tzv. terčovou (biologickou) léčbou. Terčová léčba zhoubných onemocnění je založena na ovlivnění jednotlivých složek signálních cest počínaje ligandem, přes receptor a nitrobuňčnou složku, až k cílovému ději, kterým je buněčná proliferace, migrace, přežívání atd. V léčbě metastatického kolorektálního karcinomu jsou nyní k dispozici tři registrované přípravky – Avastin (bevacizumab), Erbitux (cetuximab) a Vectibix (panitumumab), přičemž každý má v léčbě své podstatné místo.

Avastin (bevacizumab) je inhibitor angiogeneze (novotvorby cév). Prostřednictvím blokády volného VEGF (růstového faktoru cévního endotelu – vascular endothelial growth factor) se váže na receptor pro VEGF lokalizovaný na buňce endotelu, zamezuje tvorbě cévní nádorové sítě a způsobuje regresí cévní sítě již vytvořené. Tím omezuje výživu nádoru, způsobuje jeho regresí a zabraňuje jeho metastazování. V úvodní části léčby je bevacizumab podáván současně s jednou z vyjmenovaných kombinací cytostatik až do progresu nemoci či projevů toxicity a ztráty tolerance. Tento postup přináší prodloužení doby přežití nemocných až za hranici 30 měsíců, přičemž je známa řada případů, kdy nemocní žijí bez příznaků progresu nemoci i několik let. Údaje o významné účinnosti a bezpečnosti tohoto přípravku v různých indikacích byly shromážděny od 10 000 nemocných léčených v rámci klinických studií a více než 200 000 nemocných léčených v klinické praxi. Dosud nebyl nalezen prediktivní faktor, který by vyloučil nemocné, u nichž by léčba nebyla účinná. Bevacizumab byl úspěšně registrován u dalších diagnóz, kte-

rymi jsou metastazující karcinom prsu, ledviny a nemalobuněčný karcinom plic. Univerzální mechanismus účinku tohoto léku vedl k jeho zkoumání i v dalších indikacích (u karcinomu prostaty, ovarií, gliomu atd.).

Další dva přípravky – Erbitux (cetuximab) a Vectibix (panitumumab) – jsou inhibitory odlišného receptoru, tzv. receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR – epidermal growth factor receptor), který se nachází na nádorové buňce. Aktivace receptoru na nádorové buňce vede k proliferaci a potlačení přirozené smrti (apoptózy) nádorových buněk. Nevýhodou související s blokádu tohoto receptoru mohou být časté mutace složek jeho nitrobuňčné signální cesty. V současnosti je nejvíce prozkoumána mutace onkogenu K-ras. Onkogen K-ras kóduje protein, jehož aktivace je rozhodujícím faktorem při spuštění několika signálních kaskád, důsledkem aktivace je zvýšení proliferace a utlumení apoptózy. V nádorech s nemutovanou (divokou – wild type) formou K-ras dochází k aktivaci proteinu při aktivaci EGFR, tedy v nádorech, které nevykazují mutaci K-ras, jsou inhibitory EGFR účinné, zatímco při mutaci K-ras je tento protein aktivován trvale a nelze receptor pomocí inhibitorů ovlivnit. Tato mutace se vyskytuje přibližně u 40% nemocných s kolorektálním karcinomem. V současné době jsou zkoumány další složky této cesty (např. B-raf), které mohou také podléhat mutacím, a být tak jednou z příčin selhání léčby inhibitory EGFR (cetuximab, panitumumab). Logicky tedy vycházejí i výsledky klinické studie, které ukazují na nižší účinnost kombinace cetuximabu a chemoterapií s oxaliplatinou oproti chemoterapii s oxaliplatinou bez cetuximabu u nádorů s mutací K-ras. Pokud lékař chce indikovat inhibitory EGFR v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu, je nutné vyšetřit v nádorové tkáni nemocného stav K-ras.

Údaje získané z klinických studií III. fáze udávají směr k racionálnímu využití všech tří přípravků. Zatím byla prokazatelně zjištěna výhoda v prodloužení přežití nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem v první a druhé linii léčby u bevacizumabu. Oba další přípravky přinášejí podobné jednoznačné výsledky ve vyšších liniích léčby.

Základem pro dobré léčebné výsledky u metastazujícího kolorektálního karcinomu je především kvalitní týmová spolupráce diagnostiků z oborů zobrazovacích metod, endoskopie, chirurgie zaměřené na koloproktologii, onkologie a radioterapie. Chirurgické odstranění operabilní metastatické nemoci má jednoznačný význam pro délku bezpříznakového období i přežití nemocného. Zařazení nových cytostatik do léčebného algoritmu a přidání terčové léčby k cytostatickým kombinacím

posouvá hranice léčebných výsledků zcela jednoznačně.

Biologická léčba kolorektálního karcinomu je pro svou nákladnost soustředěna do center. To s sebou nese zvýšené nároky na meziborovou komunikaci a spolupráci jak diagnostiků gastroenterologů, tak operatérů, a v neposlední řadě také onkologů, a to v centrech, ale především mimo centra, kde dochází k primárnímu rozhodnutí o vhodnosti pacienta k biologické léčbě, které může zásadním způsobem ovlivnit jeho osud.

Česká onkologická společnost ČLS JEP každoročně připravuje populační a expertní odhady počtu nemocných, kteří v daném kalendářním roce pravděpodobně budou potřebovat protinádorovou léčbu. U kolorektálního karcinomu se vzdálenými metastázami byla potřeba léčby odhadnuta na přibližně 3 800 nemocných. V první linii se odhaduje počet nemocných, kteří splní všechna indikační kritéria nasazení biologické léčby Avastinem, na 600 až 1 000. Dosavadní zkušenost ukazuje, že ne všem pacientům byla tato možnost nabídnuta. Jedním z vlivů zcela jistě byly široce koncipované klinické studie, které v loňském roce v republice probíhaly – a letos již neprobíhají. I tak ale zůstává značná část nemocných, kteří k indikačnímu posouzení vhodnosti biologické léčby nebyli do center posláni.

K léčbě Avastinem nejsou indikovány nemocné gravidní a pacienti s alergií na účinnou látku a další složky přípravku. Ještě před nedávnem platná kontraindikace neléčebné metastázy CNS byla evropským regulačním úřadem EMEA z kontraindikací Avastinu vyjmuta.

ČOS ČLS JEP vydává pravidelně publikaci Zásady léčby zhoubných onemocnění cytostatiky (tzv. modrou knihu), kde je profil nemocného vhodného k biologické léčbě kolorektálního karcinomu přesně popsán. Tato publikace je veřejně dostupná na www.linkos.cz.

Seznam center, která mají uzavřenu smlouvu s plátcí zdravotní péče na aplikaci biologické léčby, tzv. KOC (Komplexní onkologická centra), je k dispozici na www.onkonet.cz a na stránkách odborné společnosti www.linkos.cz.

Informovaný nemocný je partnerem lékaře v boji se zhoubnými chorobami. Lékař může s pacientem prodiskutovat všechny léčebné varianty, které s ohledem na stav jeho nemoci i celkový biologický stav přicházejí v úvahu. Pacient se lékaře může ptát na výhody i nevýhody léčebných postupů, nežádoucí účinky léčby, komplikace i jejich řešení. Potom lékař společně s pacientem stanoví strategický diagnosticko-terapeutický plán. Cílem je správná léčba správnému pacientovi a návrat nemocného do normálního života v co největší kvalitě.

Zdroje informací

www.linkos.cz
www.onkonet.cz
www.avastin.cz