

Bevacizumab rechallenge kezelés hatékonysága vastagbél-daganat májáttétje esetén

Deme Dániel dr.¹ ■ Telekes András dr.^{1, 2}

¹Szent Lázár Megyei Kórház, Onkológiai Osztály, Salgótarján

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest

Mivel a vastagbél-daganatok terápiás lehetőségei limitáltak, az egyes kezelések újraindítása (rechallenge) a terápiás stratégia részévé vált. Ezt példázza esetünk is. 65 éves nőbetegnél sürgősséggel resectio történt sztenotizáló sigma-daganat miatt. Sebészileg inkurábilis multiplex májáttétek igazolódtak. Szövettan: adenocarcinoma (grade II, pT3pN1cM1). 13 ciklus bevacizumab (BEV) + FOLFOX, majd 2 ciklus BEV + kapecitabin és 11 ciklus BEV + 5FU/LV kezelést kapott. 2. vonalbeli terápiaként 28 ciklus cetuximab (CET) + FOLFIRI kezelésben részesült. A 3. vonalban – tekintettel a májra lokalizálódó betegségre és a páciens preferenciája alapján – két ciklus transarterialis chemoembolisációt kapott (doxorubicin + lipiodol). A 4. vonalban 4 ciklus trifluridin/tipiracil kezelést kapott. Az 5. vonalban 13 ciklus BEV + FOLFIRI (rechallenge) kezelésben részesült, mely 6,5 hónappal hosszabbította meg az élettartamát.

Orv Hetil. 2018; 159(31): 1284–1290.

Kulcsszavak: vastagbélrák, kemoterápia, bevacizumab, rechallenge

Effectivity of bevacizumab rechallenge treatment in liver metastasis of colon cancer

Since the therapeutic options for colon cancer are limited, the reinduction of treatments (rechallenge) is part of the therapeutic strategy. Our case is an example for that. A 65-year-old female patient was operated on stenotizing sigmoid cancer. Resection was performed. Surgically incurable multiple hepatic metastases were proven. The histology revealed adenocarcinoma (grade II, pT3pN1cM1). In the first line, 13 cycles of bevacizumab (BEV) + FOLFOX followed by 2 cycles of BEV + capecitabine and 11 cycles of BEV + 5FU/LV were administered. In the second line, 28 cycles of cetuximab (CET) + FOLFIRI were given. In the third line, due to liver limited disease and based on the preference of the patient, two cycles of transarterial chemoembolisation (doxorubicin + lipiodol) were administered. In the fourth line, four cycles of trifluridine/tipiracil were given. In the fifth line, 13 cycles of BEV + FOLFIRI were given, as a rechallenge, which improved the overall survival by 6,5 months.

Keywords: colon cancer, chemotherapy, bevacizumab, rechallenge

Deme D, Telekes A. [Effectivity of bevacizumab rechallenge treatment in liver metastasis of colon cancer]. Orv Hetil. 2018; 159(31): 1284–1290.

(Beérkezett: 2018. március 23.; elfogadva: 2018. április 21.)

Rövidítések

5FU = 5-fluorouracil; BEV = bevacizumab; BRAF = a B-Raf protoonkogén kódoló gén; BRCA1/2 = breast cancer 1/2 gén; CAPE = kapecitabin; CAPOX = kapecitabin + oxaliplatin; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CET = cetuximab; CI = konfidenciaintervallum; CIN = kromoszó-

mainstabilitás; CMS = (consensus molecular subtypes) konszenzusmolekuláris altípusok; CpG = foszfodiészterkötéssel kapcsolt citozin és guanin; CRC = (colorectal cancer) vastag- és végbélrák; CSS = (cancer-specific survival) daganatspecifikus túlélés; CTC = (circulating tumor cell) keringő daganatsejt; DCR = (disease control rate) betegség-kontrollráta; DFS =

(disease-free survival) betegségmentes túlélés; DNS = dezoxiribonukleinsav; EGFR = az epidermális növekedési faktor receptora; EMK = egyedi méltányossági kérelem; ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia; ESMO = (European Society of Medical Oncology) Európai Onkológiai Társaság; FOLFIRI = 5-fluorouracil + leukovorin (kalcium-folinát) + irinotekán; FOLFOX = 5-fluorouracil + leukovorin (kalcium-folinát) + oxaliplatin; GC = (gastric cancer) gyomorrák; Gln = glutamin; HR = (hazard ratio) kockázati hányados; Ile = izoleucin; K-ras = Kirsten rat sarcoma; KRAS = K-ras fehérjét kódoló gén; LV = leukovorin (kalcium-folinát); MMR = (mismatch repair) DNS-javító mechanizmus; mRNS = (messenger RNA) hírvívó ribonukleinsav; MSI = mikroszatellitinstabilitás; MSS = mikroszatellitastabil; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; OIIS = (oxaliplatin immune-induced syndrome) oxaliplatin immunindukált szindróma; OS = (overall survival) teljes túlélés; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; RAS = (rat sarcoma) patkánysarcoma; RFS = (recurrence-free survival) kiújulásmentes túlélés; RNS = ribonukleinsav; RR = (relative risk) relatív kockázat; SRBC = serum deprivation response-related gene product that binds to c-kinase; TACE = transarterialis chemoembolisatio; TNM = tumor nodus metastasis; TOP2A = topoizomeráz-2-alfa; TOPO = topoizomeráz; TS = timidilát-szintáz; Val = valin

Az Európai Onkológiai Társaság (European Society of Medical Oncology – ESMO) vastag- és végbéldaganatok (CRC) kezelésére vonatkozó, 2016-ban megjelent konszenzusirányelve az áttétes betegség utolsó kezelési szekvenciájában ajánlja, hogy az első vonalban hatékonynak bizonyult kombinációs sémát ismét megkaphassa a páciens (rechallenge) [1].

A rechallenge során olyan kezelést kap a páciens, amely mellett progresszív betegség alakult ki korábban, tehát a daganatos góc növekedéséért felelős klónok az adott szer(ek)re rezisztenssé váltak. A rechallenge kezelés hatásosságának hátterében az az elmélet áll, hogy a rezisztenssé vált daganatsejtek ismét visszanyerhetik érzékenységüket a korábbi kezeléssel szemben. A rechallenge

megkülönböztetendő a reindukciótól, mely utóbbi esetben a korábban alkalmazott kezelés leállítása nem progresszió (például adjuváns kezelés vagy tervezett terápiás szünet) miatt történt, tehát a daganatsejtek terápiás érzékenysége megmaradt [2].

A rechallenge kezelésről viszonylag kevés adat áll rendelkezésre. Az oxaliplatin újraindításáról eltérőek a vélemények. Egyesek egyáltalán nem javasolják ennek alkalmazását [3], míg mások a rechallenge kezelés alkalmazhatóságát a hiperszenzitivitás mértékétől és az egyéb klinikai faktoroktól teszik függővé [4]. Így a CRC ellátására új terápiás stratégia, a folyamatos kezelés modellje van kialakulóban [5]. Ez a modell az individualizált kezelési stratégiát helyezi a középpontba, amely a fenntartó kezeléseket, agresszív protokollokat, a rechallenge-et a korábbi kezeléssel (amelyre a beteg akkor reagált), illetve a korábban már alkalmazott kezelések új módon történő kombinációját egyaránt magában foglalja [6, 7].

Esetismertetés

65 éves nőbetegnél fáradékonyság, étvágytalanság, szél-, székletmegállás és hasi fájdalmak miatt történt sürgősségi műtét során sztenotizáló sigmadaganat és sebészileg inkurábilis multiplex májattétek igazolódtak. Resectio segmentalis sigmae történt. A szövettan adenocarcinoma (grade II, pT3pN1cM1) fennállását mutatta. Mivel a kiterjesztett rat sarcoma (RAS-) vizsgálatra 1 hónapot várni kellett, az ESMO 2012-es konszenzusirányelve [8] alapján Group 2 szerinti intermedier intenzív terápiát (*I. táblázat*) kezdtünk bevacizumab (BEV) + oxaliplatin + 5-fluorouracil (5FU) + leukovorin (LV), úgynevezett BEV + FOLFOX séma szerint, melyből tizenhárom kezelést adtunk, majd fenntartó kezelést folytattunk a mellékhatásoktól (phlebitis vagy kéz-láb szindróma) függően 5FU/LV vagy kapecitabin (CAPE) kemoterápiás gerinccel (összesen két ciklus BEV + CAPE és hét ciklus BEV + 5FU/LV).

A stabil betegségre való tekintettel az egy éven túli kezelés folytatásához az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) Ártámogatási Főosztályától egy hónapon belül megkaptuk az egyedi méltányossági kérelemre (EMK) az engedélyt, így még öt ciklus BEV + 5FU/LV tudtunk megadni. A májattétek progressziója miatt a kiterjesztett RAS vad típusra tekintettel 2. vonalbeli terápiaként cetuximab (CET) + irinotekán + 5FU/LV, úgynevezett CET + FOLFIRI kezelést indítottunk. Huszonnyolc ciklus CET + FOLFIRI kezelés után észlelt progresszió miatt – tekintettel a májra lokalizálódó betegségre és a páciens preferenciája alapján – a beteg két ciklus transarterialis chemoembolisációt (TACE) kapott (doxorubicin + lipiodol). Novum májaesio miatt két ciklus trifluridin/tipiracil kezelést kapott, majd a jó válasz miatt benyújtott EMK alapján az OEP újabb két ciklust engedélyezett. A májattétek progressziója miatt a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) Ártá-

1. táblázat | A páciensek stratifikációja az első vonalbeli kezelés megválasztására nézve (ESMO 2012)

Csoport	Megnevezés	Jellemző
0.	Máj- vagy tüdőáttét, reszekálható R0-ra	Kezelés nélkül is reszekálható áttét
1.	Máj- vagy tüdőáttét, nem reszekálható R0/I-re	Indukciós kezelés után reszekálható áttét
2.	Intermedier intenzív kezelés	Palliatív célú kezelés (ritkán reszekálható)
3.	Nem intenzív/szekvenciális kezelés	Daganatos progresszió megelőzése (minimális mellékhatásokkal járó kezelés alkalmazása)

ESMO = Európai Onkológiai Társaság; R0 = patológiai daganatmentes sebész; R1 = makroszkóposan daganatmentes, de patológiai pozitív sebész

mogatási Főosztályához benyújtott EMK alapján az engedélyre történő egy hónapos várakozási idő után BEV rechallenge kezelést kezdtünk FOLFIRI gerincterápiával. Az egy hónap alatt icterus alakult ki, mely a kezelés indítását követően megszűnt. A páciensnél kéthavonta végeztettünk CT-vizsgálatokat, melyek stabil betegséget mutattak. A tizenharmadik kezelés alkalmával a betegnek gyomortáji panaszai jelentkeztek, és vérnyomása kiugrott (200 Hgmm-es szisztolés érték). Protonpompagátlót alkalmaztunk, és a terápiát kiegészítettük kalciumcsatorna-blokkoló adásával. A rapidan kialakuló icterus miatt készült ultrahangvizsgálat nem mutatott sem intra-, sem extrahepaticus epeúttágulatot, azonban epehólyag-megvastagodást és epekövességet írt le. Az anemizálódás miatt vörösvértest-transzfúzióban részesítettük. A májenzimek csak mérsékelt emelkedést mutattak. Az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) során proximális epeúti elzáródás ábrázolódott, és plastic stent implantációjára került sor. Periproceduralisan 3. generációs cefalosporint (cetrixon) alkalmaztunk. A beavatkozás utáni napon sárgasága javult, ám a következő napon ismét mélyült, ami a stent kicsúszására utalt. Percutan transhepaticus drén beültetését terveztük, azonban a páciensnél ismét vérnyomás-kiugrás jelentkezett, majd a végbélből származó jelentős mennyiségű vérzés. A hypovolaemiás sokk miatt folyadékresuscitációban és vörösvértest-transzfúzióban részesítettük, melyekre állapota stabilizálódott. Per rectum kóros nem volt tapintható. Kolonoszkópos vizsgálatot terveztünk, azonban vérzése ismételt jelentkezett, mely miatt folyadékresuscitációra és ismételt transzfúzióra volt szükség. Az alkalmazott kezelés ellenére romló általános állapot miatt a további vizsgálatoktól eltekintettünk. Így páciensünk a 70. életévében, az áttétes vastagbélrák miatt alkalmazott 51,32 hónap kezelést követően keringési elégtelenség tünetei között elhunyt.

Jóllehet a sectio során a halál alapjául szolgáló állapotként hepatorenalis szindróma lett megjelölve, azonban a klinikai képet az obstrukciós sárgaság mellett a heveny gastrointestinalis vérzés uralta, melynek forrása a kialakult nyelőcső-varicositas volt. A jó rezervkapacitást (megtartott májfunkciós értékeket) mutató máj fokozatos metastaticus átépülése miatt a zsigeri artériás keringésben vasodilatatio, míg renalis vasoconstrictio lépett fel, és ezen folyamattal párhuzamosan nyelőcső-varicositas is kialakult. A vérzés intenzitása a vérnyomás függvénye volt. A vérnyomás emelkedése (szimpatikus hatás és folyadékresuscitatio) fokozta a vérzést. A krónikus vérvesztéshez hozzájárultak a gyomorban és a nyombélben igazolódott fekélyek is. A vérzés következtében kialakult hypovolaemia magyarázta a sokkállapotot. A májkapuban lévő megnagyobbodott nyirokcsomók okozták az epeúti elzáródást. Az epehólyagban a kövesség talaján gennyes gyulladás alakult ki, mely felszálló cholangitis kialakulását okozta. Az ERCP során beültetett stent kicsúszott, és a vékonybélben volt fellelhető, mely szövődményt nem okozott. A szerzők véleménye alapján a ke-

ringési elégtelenségnek kettős oka volt tehát, egyrészt a varixvérzés okozta hypovolaemiás, másrészt a gennyes epehólyag-gyulladás miatti szeptikus sokk.

Megbeszélés

A CRC heterogenitást mutat a betegség biológiai viselkedésében, a terápiás válaszban és a prognózisban. Ennélfogva a patológiai leletben kötelező rögzíteni a 'tumor nodus metastatis' (TNM-) stádiumot, a reszekciós szél méretét, a daganatnövekedés jeleit (az invazív határon daganatsejtek vagy maximum 5 daganatsejtből álló csoportok jelenléte), a mikroszatellitastátust, a gradust, a nyirokér-invázió meglétét, az érinvázió tényét és a perineuralis terjedés fennállását, mi több, a nyirokcsomók és a távoli metastasisból is szövettani lelet volna szükséges a terápia optimalizálásához. A heterogenitásra itt csak egy példát említünk. Egy vizsgálatban (N = 55) a K-ras, BRAF, PI3K géneket vizsgálták, a primer CRC-ben a tumor centrumában és az inváziós szélén. Tumorheterogenitást találtak a K-ras, BRAF, PI3K gének vonatkozásában 8, 1 és 5 százalékban a primer daganaton belül. Ugyanez a primer daganat és a nyirokcsomó vonatkozásában az esetek 31, 4 és 13 százalékában; a primer daganat és távoli metastasis vonatkozásában 10, 5 és 0 százalékban fordult elő [9]. A kiterjesztett RAS-vizsgálat és a B-Raf protoonkogént kódoló gén (BRAF) mutációs statusának meghatározása prediktív jelentőségű az antiepidermális növekedési faktor receptor (EGFR-) terápiára vonatkozólag. Jelenleg a CRC-nek négy különböző molekuláris altípusát (konszenzusmolekuláris altípusokat [CMS]) ismerjük, melyeknek mind prognosztikus és prediktív jelentőségük van (2. táblázat). A CRC különféle típusaiban fellelhető gyulladásos infiltrátum vizsgálata jelentős különbségeket fedett fel a gyulladásos sejtek mennyiségében és elhelyezkedésében. Mindezen paraméterek segítséget nyújtanak abban, hogy

2. táblázat | A CRC négy molekuláris altípusa a konszenzusmolekuláris altípusok szerint

A konszenzusmolekuláris altípusok	Jellemzői
CMS1	MSI-daganatok, CD8 citotoxikus sejtinfiltráció, magas mutációs frekvencia
CMS2	CIN-t hordozó daganatok, epithelialis-marker-expresszióval és Wnt-útvonallal aktivációval
CMS3	Heterogén csoport, MSI- és MSS-statusú daganatok, magas metabolikus aktivitás, KRAS-mutáció
CMS4	Magas kópiaszámú eltérések, mesenchymalisszerű expressziós profil, a legrosszabb túlélési arány

CD = differenciációs klaszter; CIN = kromoszómainstabilitás; CMS = konszenzusmolekuláris altípusok; CRC = vastag- és végbélrák; KRAS = K-ras fehérjét kódoló gén; MSI = mikroszatellitastabilitás; MSS = mikroszatellitastabil

3. táblázat | A daganatok heterogenitás szerinti felosztása

Intertumoralis	Intratumoralis	
– Különböző páciensek azonos szövettani típusú daganatai közötti különbségek – Egy páciens szinkrón CRC-iben rejlő különbségek	<i>Térbeli</i>	<i>Időbeli</i>
	A daganatban megfigyelhető különbségek	Az egyén daganataiban idővel kialakuló genetikai változások

CRC = vastag- és végbélrák

a pácienseket különböző terápiás és prognosztikai csoportokba sorolhassuk. A CRC a heterogenitás szerint intertumoralis és intratumoralis csoportba sorolható (3. táblázat). Az intertumoralis heterogenitás magában foglalja a különböző pácienseknél diagnosztizált azonos szövettani típusú CRC-k közötti különbségeket, és ritkán az egy páciens esetén diagnosztizált szinkrón CRC-ben lévő különbségeket is. Az intratumoralis heterogenitás felosztható térbeli és időbeli heterogenitásra. A térbeli heterogenitás az egyes, daganatban megfigyelhető különbségekre utal, így a primer daganat különböző genetikai alcsoportjaira vagy a primer és a metastaticus góc közötti eltérésekre. Az időbeli heterogenitás a CRC dinamikus természetére utal, vagyis az egyén daganataiban idővel kialakuló genetikai eltérésekre. A daganatokban gyakran megfigyelhető az intratumoralis heterogenitás, vagyis az egy daganatban jelen lévő számos daganatos szubpopuláció eltérő morfológiát, gyulladásos infiltrátumot, mutációs statust vagy génexpressziós profilt mutat [10].

A CRC heterogenitásával magyarázható, hogy az alkalmazott kezelésre érzékeny daganatsejtek osztódása gátlódik, vagy a sejtek apoptózis következtében elpusztulnak, míg a kezelésre nem érzékeny daganatsejtek túlélnek. Ezen utóbbi esetben a daganatsejtek vagy már eleve rezisztensek a terápiára, vagy pedig szerzett rezisztenciamechanizmus(ok) során válnak ellenállóvá a kezeléssel szemben. Ismert például, hogy az *excision repair cross-complementing group 1* (ERCC1) expressziója oxaliplatinrezisztenciát jelez előre. 22 vizsgálat metaanalízise alapján gyomorrákban (GC) ($n = 1242$) és CRC-ben ($n = 1772$) az oxaliplatinkezelésre adott terápiás választ szignifikánsan nem befolyásolta ($p = 0,337$) az ERCC1 polimorfizmusa (rs11615 – citozin/timin). GC-ban jelentősen rosszabb volt a terápiás válasz ($p < 0,05$), azonban a polimorfizmus fennállása esetén mind a progressziómentes (PFS), mind a teljes túlélés (OS) jelentősen rövidebb volt a két daganattípust magában foglaló összesített elemzés szerint [PFS: kockázati hányados (HR) = 1,22; $p < 0,001$; 95%-os konfidenciaintervallum (CI) 0,93–1,51 és OS: HR = 1,12; $p < 0,001$; 95%-os CI 0,85–1,40] [11]. Egy vizsgálatban ($n = 38$) oxaliplatinkezelés előtt és 48 órával a kezelés után kerin- gő daganatsejteken (CTC) vizsgálták az ERCC1-ex-

pressziót. Nyolc páciensnél találtak ERCC1-expressziót a kezelés előtt. Ezen páciensek közül három esetben fokozódott az ERCC1-expresszió a kezelés hatására, mely a betegség rapid progressziójával korrelált [12]. Egy másik vizsgálat alapján ($n = 65$) demonstrálták, hogy az ERCC1-expresszió statisztikailag jelentős prediktív szerepe van a túlélésre nézve [13]. Oxaliplatinrezisztenciához vezethet a *serum deprivation response-related gene product that binds to c-kinase* (SRBC) gén epigenetikus inaktivációja a foszfodiészteráz-2-vel kapcsolt citozin és guanin (CpG-) sziget hipermetilációja által. A folyamat során a dezoxiribonukleinsav (DNS)-javító *breast cancer 1* (BRCA1) fehérje aktiválódik, így az oxaliplatin okozta DNS-keresztbekötések kijavításra kerülnek [14]. Más, klinikailag releváns mechanizmusok is közrejátszhatnak az oxaliplatinrezisztencia kialakulásában, mint az ATP7B-fehérje és a hírvívó ribonukleinsav (mRNS) emelkedett expressziója, a GSTP1 izoleucin (Ile)-105valin (Val) polimorfizmus (Ile/Ile genotípus; Ile-allél), ERCC1 C118T polimorfizmus (citozin/guanin genotípus), XRCC1 arginin (Arg)-399-glutamin (Gln) polimorfizmus (Arg/Arg genotípus; Gln/Gln genotípus), XPD lizin (Lys)-751-Gln polimorfizmus (Gln-allél; Lys/Gln genotípus; Lys-allél), a FoxM1 magas mRNS-expressziója és a mikro-RNS (miR) -27b, -148a és -326 magas expressziója [15]. A topoizoméráz (TOPO)-1 specifikus célpontja az irinotekánnak. Az alacsony TOPO1-expresszió az irinotekánnal szembeni rezisztenciát jelzi [16]. Egy vizsgálat ($n = 49$) alapján a TOPO1-expresszió nem bizonyult az irinotekán prediktív markerének áttétes CRC-ben [17]. Egy másik vizsgálat szerint ($n = 98$) [18] a TOPO1 és a karboxilészteráz-2 (mely az irinotekán aktív metabolitját állítja elő hidrolízis útján) [19] magas expressziója hosszabb PFS-sel és OS-sel társult. A timidilát-szintáz (TS) amplifikációja az 5FU- [20] és a CAPE- [21] rezisztenciát jelzi. Mismatch repair (MMR-) deficiencia esetén 5FU-rezisztencia áll fenn. Egy vizsgálat alapján CRC-ben ($n = 225$) a páciensek 10,7%-ában találtak dMMR-statust [22]. A topoizoméráz-2-alfa (TOP2A)-gén amplifikációja esetén az epirubicinkezelés jó hatásossága ismert, melyet oxaliplatinrefrakter áttétes CRC-ben is vizsgálnak (Eudract no. 2013-001648-79) [23]. A fenti prediktív markereket a 4. táblázat foglalja össze.

Abban az esetben, ha a megelőző kezelések során nem alakult ki kumulatív toxicitás, a korábban alkalmazott terápiák rechallenge kezelése már a 3. vonalban is megfelelőbbnek tűnik, mint a regorafenib vagy a trifluridin/tipiracil alkalmazása [24]. Az első vonalban adott irinotekán- vagy oxaliplatin alapú kombinációk rechallenge kezelésékként történő alkalmazása a 3. vagy a 4. vonalban abban az esetben tűnik jó választásnak, ha az első vonalbeli kezelés alatt a PFS ≥ 12 hónap volt ($n = 39$) [25]. Más szerzők már akkor is javasolják a fenti kombinációk rechallenge formában történő adását, ha a korábbi kezelés alatt a progresszió legalább hat hónap után következett be [24].

4. táblázat | A CRC-ben alkalmazott kemoterápiás szerek érzékenységet/rezisztenciáját előre jelző markerek

Kemoterápia	Marker	Érzékenység	Rezisztencia
Oxaliplatin	ERCC1	Nincs expresszió	Fokozott expresszió
Irinotekán	TOPO1	Nincs amplifikáció	Amplifikáció
5-Fluorouracil	TS	Nincs amplifikáció	Amplifikáció
	MSI	Stabil	Instabil
Kapecitabin	TS	Nincs amplifikáció	Amplifikáció
	MSI	Stabil	Instabil

CRC = vastag- és végbélrák; ERCC1 = excision repair cross complementing group 1; MSI = mikroszatellitainstabilitás; TOPO = topoizoméráz; TS = timidilát-szintáz

Ismert, hogy az oxaliplatin rechallenge kezeléstől akkor várható jó hatás, ha a megelőző oxaliplatinkezelés után legalább hat hónap eltelt [26]. A kemoterápia vonatkozásában fontos, bár kis esetszáma ($n = 33$) fázis II vizsgálatot közöltek 2015-ben. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik korábban kemoterápiában részesültek, beleértve az oxaliplatint és az irinotekánt is, és ezek mellett a terápiás választ vagy stabil betegséget követően progresszió alakult ki. Ezeknél a betegeknél az oxaliplatint újraindították. Fontos feltétel volt, hogy az oxaliplatin rechallenge előtt legalább 6 hónapnak el kellett telnie az utolsó oxaliplatinkezelést követően. A vizsgálat elsődleges végpontja a betegség-kontrollráta (DCR = disease control rate) volt 12 héttel a rechallenge-et követően. A DCR a komplett és a parciális remissziót, illetve a stabil betegséget elérő betegek számát jelentette. A DCR 39,4% (95% CI 21,8–57,0) volt, ezen belül az objektív válasz (komplett és parciális remisszió) 6,1%. A rechallenge kemoterápia medián értéke 5 ciklus volt, a medián oxaliplatindózis 425 mg/m^2 . A medián PFS 98 nap, illetve a medián OS 300 nap volt. A \geq grade III mellékhatások száma minimális volt (allergiás 3,1%, perifériás szenzoros neuropathia 0%), kezeléssel összefüggő haláleset nem fordult elő [27]. Azonban a kumuláció miatt kialakuló oxaliplatin immunindukált szindróma (OIIS) határt szab az oxaliplatinbázisú kemoterápia folytatásának és újraindításának. Egy elemzés alapján ($n = 61$) az OIIS kialakulása átlagosan a 16. ciklus (a legkorábbi OIIS a 13. ciklus) után következett be, azonban rechallenge esetén már a 4. ciklus után OIIS alakult ki [28]. Egy vizsgálat során ($n = 126$) az OIIS az esetek 78,6%-ában oxaliplatin rechallenge kezelés során alakult ki. Ezen páciensek közül azok (80,8%), akik az úgynevezett rechallenge protokoll szerint kapták a további kezeléseket az OIIS megjelenése után, átlagosan három ciklust kaptak (tartomány: 1–29). A rechallenge protokollt három lépcsőben alkalmazták, és a korábbi lépcsőket a páciensek nagyobb hányada kapta meg. 1. lépcső (80%): szteroid, hisztamin-1-receptor-blokkoló és/vagy hisztamin-2-receptor-blokkoló; 2. lépcső (18,75%): szteroid eszkálációs dózisban (maximum 500 mg hidrokorti-

zonekvivalens dózissal) és/vagy elnyújtott adagolású (2–6 óra) oxaliplatinfúzió; 3. lépcső (1,25%): 2. lépcső és adrenalin subcutan injekció. Az oxaliplatin rechallenge kezelést az esetek 56%-ában progresszió és 21%-ában OIIS miatt kellett abbahagyni [29]. Amennyiben a páciensnél nem jelentkeznek OIIS-re utaló tünetek, úgy 6 ciklus oxaliplatintartalmú rechallenge kezelést követő 5FU/LV fenntartó terápia javasolható, mivel a relatív kockázat (RR), a PFS és az OS vonatkozásában ugyanolyan eredményt biztosít e séma alkalmazása, mint ha az oxaliplatin rechallenge kezelést a progresszióig vagy az elviselhetetlen toxicitás kialakulásáig folytatták volna [30]. Egy vizsgálat alapján ($n = 22$) az adjuváns FOLFOX-kezelés után (medián 44,3 hónap) relaptálódó pácienseknél megismételt oxaliplatintartalmú kezeléssel a medián PFS 3,3 hónap (95%-os CI: 1,4–5,1), míg az OS 10 hónap (95%-os CI: 5,3–14,6) volt [31].

A kemoterápiás szerek iránti érzékenység fenntartható az intermittáló kezelési stratégiával, vagyis terápiás szünetek beiktatásával. Lényege az alkalmazott kezelés felfüggesztése a betegség azon állapotában, amikor még nem alakult ki a gyógyszer-rezisztencia. Az intermittáló kezelés akkor választandó, amikor nincs szükség arra, hogy jelentős daganatsökkenés következzen be. Ezzel a kezelési stratégiával a kumulatív toxicitás mérséklésére és a jobb életminőség megtartására törekszik a kezelőorvos ahelyett, hogy az intenzív kezeléssel az OS meghosszabbítását tűzné ki célul. A kemoterápiamentes intervallum stratégiájának alkalmazása esetén pedig bizonyos hatóanyagok kihagyását követően úgynevezett fenntartó kezelésben részesül a páciens [32]. A fenntartó kezelésre vonatkozó részletes ESMO-ajánlások egyénre szabott alkalmazása és a terápiás terv megbeszélése elengedhetetlen részét kell, hogy képezze a páciensek ellátásának [1].

A biológiai terápiákat illetően az adatok azt igazolják, hogy a cetuximab [33] rechallenge ugyancsak megvalósítható. Egy vizsgálatban CET + FOLFIRI rechallenge esetén ($n = 39$) a teljes válaszarány 58,6%, míg a PFS 6,6 hónap volt, azonban a bőrmellékhatások is jelentősnek bizonyultak ($p = 0,01$) [34]. Ám az anti-EGFR rechallenge kezelés terápiás sorba illesztéséről még nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok. A jövőben a döntés alapját valószínűleg a CTC-DNS-ből meghatározott mutációs mintázat fogja megszabni [24], mivel például a Kirsten rat sarcoma (K-ras) fehérjét kódoló gén (KRAS) másodlagos mutációja hozzájárulhat az anti-EGFR-terápiával szemben szerzett rezisztenciához [35].

Egérmodelleken megfigyelték, hogy a vasculáris endothelialis növekedési faktor (VEGF-) gátlók alkalmazásának felfüggesztését követő 7. napra a daganatos érhálózat teljes mértékben visszaállt [36]. Ezen preklinikai adatok és a lezárt klinikai vizsgálatok alapján a terápiás szünetek nélküli fenntartó BEV-kezelés hatásossága bizonyítást nyert [32]. Az indukciós BEV + (CAPE + oxaliplatin) CAPOX utáni fenntartó BEV + CAPE adása jelentősen javítja az OS-t (21,7 *versus* 17,9 hónap,

5. táblázat | A betegünkön alkalmazott kezelési szekvenciák az igénybe vett időtartam feltüntetésével

Vonal	Séma	Megadott ciklusszám	Időtartam (hónap)
1.	BEV + FOLFOX	13	6,5
1.	BEV + CAPE	2	1,5
1.	BEV + 5FU/LV	7	3,5
Várakozási idő OEP-engedélyre			1
1.	BEV + 5FU/LV	5	2,5
2.	CET + FOLFIRI	28	14
Májsebészeti konzíliumok, CT-k miatti várakozás			2
3.	TACE	2	2
Várakozás OEP-EMK-ra			2
4.	Trifluridin/tipiracil	4	4
Várakozási idő NEAK-engedélyre			1
5.	BEV + FOLFIRI	13	6,5
A kezelések egyéb okból történő halasztásának összes időtartama			4,82 (1,27 hó/év)
A kezelés megkezdésétől a halálig terjedő időtartam			51,32

5FU = 5-fluorouracil; BEV = bevacizumab; CAPE = kapecitalin; CET = cetuximab; EMK = egyedi méltányossági kérelem; FOLFIRI = 5-fluorouracil + leukovorin (kalcium-folinát) + irinotekán; FOLFOX = 5-fluorouracil + leukovorin (kalcium-folinát) + oxaliplatin; LV = leukovorin (kalcium-folinát); NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; TACE = transarterialis chemoembolisatio

$p = 0,02$) [37]. Továbbá a progresszió túl kezelési hatásossága is ismert [32]. Tekintettel arra, hogy a BEV fenntartó kezelésekkel a páciensek döntő többsége hatékonyan kezelhető a 2. vonalban, a 3. és 4. vonalban alkalmazott BEV rechallenge kezelés hatásosságáról kevés adat áll rendelkezésre.

Egy 63 éves páciensnél végbéldaganat okozta irrszekabilis májattét miatt az ötödik vonalban újraindították az első vonalban hatékony – megközelítőleg 30 hónap stabil betegséget eredményező – BEV + FOLFIRI kezelést. Az újraindított (rechallenge) kezelést 6 hónapon keresztül tudták folytatni, mialatt a páciens jó általános állapotnak örvendett [38]. A BEV rechallenge kezelés jól tolerálható, azonban egy esetben leírták, hogy ennek során dysphonia alakult ki, melyet a légcső és a garat nyálkahártya-kapillárisainak megszakadása okozott [39].

Következtetés

Esetünkben a 65 éves páciensnél az ötödik vonalban újraindított BEV- és a második vonalban hatékony FOLFIRI-kezelés kombinációja 6,5 hónappal hosszabbította meg az OS-t. A beteg 4 év és 3 hónap időtartamban (5. táblázat) részesült – az engedélyk beszerezéséhez szükséges időintervallumokat leszámítva – folyamatos kezelésben, jó életminőség megtartása mellett. A BEV-kezelésre azért esett a választás, mert a két biológiai szer

közül ennek az alkalmazása óta telt el a legtöbb idő. Ebből kifolyólag valószínűsíthetően a daganatsejtek nagyobb hányada mutatott érzékenységet erre a kezelésre, mint ha az anti-EGFR-terápiát alkalmaztuk volna. Az irinotekánkezelést biztonságosabbnak ítéltük meg az oxaliplatinterápiával szemben, mivel az utóbbinál számolni lehetett a kumuláció miatti OIIS kialakulásával. Az alkalmazott kezelést jól viselte a páciens, és csak az utolsó kezeléstől számított szűk két héten belül jelentkezett a rohamos leépülés.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: D. D.: Irodalomkutatás, a közlemény szövegének megszerkesztése és gondozása. T. A.: A korábbi kéziratváltozatok áttekintése és kiegészítése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27: 1386–1422.
- [2] Cervantes A, Arnold D, Peeters M, et al. Redefining later-line therapy in metastatic colorectal cancer. *EMJ* 2017; 2: 31–37.
- [3] Bano N, Najam R, Quazi F, et al. Clinical features of oxaliplatin induced hypersensitivity reactions and therapeutic approaches. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17: 1637–1641.
- [4] Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007; 12: 601–609.
- [5] Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007; 12: 38–50.
- [6] de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3224–3229.
- [7] Yeoh C, Chau I, Cunningham D, et al. Impact of 5-fluorouracil rechallenge on subsequent response and survival in advanced colorectal cancer: pooled analysis from three consecutive randomized controlled trials. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3: 102–107.
- [8] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2479–2516.
- [9] Baldus SE, Schaefer KL, Engers E, et al. Prevalence and heterogeneity of *KRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 790–799.
- [10] Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor heterogeneity in colorectal cancer: what do we know so far? *Pathobiology* 2018; 85: 72–84.
- [11] Ma SC, Zhao Y, Zhang T, et al. Association between the ERCC1 rs11615 polymorphism and clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastrointestinal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 641–648.
- [12] Di Salvatore M, Orlandi A, Paolillo C, et al. ERCC1 biomarker in colorectal cancer: to induce or not to induce? This is the matter! *Oncomedicine* 2016; 1: 25–27.

- [13] Serban A, Hajdu KA, Banciu TI, et al. The choice of irinotecan or oxaliplatin-based chemotherapy in metastatic colo-rectal cancer as first line treatment: Impact on survival (ERCC1 and TOPO1 adjusted analysis). *Ann Oncol.* 2017; 28 (Suppl 3): iii13–iii136.
- [14] Moutinho C, Martínez-Cardús A, Santos C, et al. Epigenetic inactivation of the BRCA1 interactor SRBC and resistance to oxaliplatin in colorectal cancer. *Natl Cancer Inst.* 2014; 106: djt322.
- [15] Martínez-Balibrea E, Martínez-Cardús A, Ginés A, et al. Tumor-related molecular mechanisms of oxaliplatin resistance. *Mol Cancer Ther.* 2015; 14: 1767–1776.
- [16] Sugimoto Y, Tsukahara S, Oh-hara T, et al. Decreased expression of DNA topoisomerase I in camptothecin-resistant tumor cell lines as determined by a monoclonal antibody. *Cancer Res.* 1990; 50: 6925–6930.
- [17] Cunningham JM, Prins P, Conkright B, et al. Molecular profiling of TOPO1: a way to evaluate irinotecan treatment in colorectal cancer? *J Clin Oncol.* 2016; 34(Suppl): 546.
- [18] Shaojun C, Li H, Haixin H, et al. Expression of topoisomerase I and carboxylesterase 2 correlates with irinotecan treatment response in metastatic colorectal cancer. *Cancer Biol Ther.* 2018; 19: 153–159.
- [19] Paolicchi E, Vivaldi C, De Gregorio V, et al. Topoisomerase I promoter variants and benefit from irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *Oncology* 2016; 91: 283–288.
- [20] Peters GJ, Backus HH, Freemantle S, et al. Induction of thymidylate synthase as a 5-fluorouracil resistance mechanism. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1587: 194–205.
- [21] Park DJ, Stoecklacher J, Zhang W, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts response to capecitabine in advanced colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2002; 17: 46–49.
- [22] Leicher LW, Lammertink MH, Offerman SR, et al. Consequences of testing for mismatch repair deficiency of colorectal cancer in clinical practice. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 53: 632–636.
- [23] Tarpgaard LS, Qvortrup C, Nygård SB, et al. A phase II study of epirubicin in oxaliplatin-resistant patients with metastatic colorectal cancer and *TOP2A* gene amplification. *BMC Cancer* 2016; 16: 91.
- [24] Vogel A, Hofheinz RD, Kubicka S, et al. Treatment decisions in metastatic colorectal cancer – beyond first and second line combination therapies. *Cancer Treat Rev.* 2017; 59: 54–60.
- [25] Ozaslan E, Duran AO, Bozkurt O, et al. Analyses of multiple factors for determination of “selected patients” who should receive rechallenge treatment in metastatic colorectal cancer: a retrospective study from Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16: 2833–2838.
- [26] Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3813–3820.
- [27] Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 3099–3108.
- [28] Bencardino K, Mauri G, Amatu A, et al. Oxaliplatin immune-induced syndrome occurs with cumulative administration and rechallenge: single institution series and systematic review study. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 213–221.
- [29] Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, et al. Successful rechallenge for oxaliplatin hypersensitivity reactions in patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32: 5521–5526.
- [30] Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 394–400.
- [31] Peixoto RD, Kumar A, Lim HJ, et al. Palliative oxaliplatin-based chemotherapy after exposure to oxaliplatin in the adjuvant setting for colon cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2015; 6: 487–491.
- [32] Tonini G, Imperatori M, Vincenzi B, et al. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013; 32: 92.
- [33] Ma J, Yang QL, Ling Y. Rechallenge and maintenance therapy using cetuximab and chemotherapy administered to a patient with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 132.
- [34] Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol.* 2012; 23: 2313–2318.
- [35] Misale S, Yaeger R, Hobor S, et al. Emergence of *KRAS* mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012; 486: 532–536.
- [36] Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular re-growth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2610–2621.
- [37] Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385: 1843–1852.
- [38] Kamiya M, Yoneyama K, Doi Y, et al. A case of rectal cancer with unresectable liver metastasis responding to rechallenge with FOLFIRI. *Gan To Kagaku Ryoho* 2016; 43: 2277–2279. [Article in Japanese]
- [39] Carter CA, Caroen SZ, Oronsky AL, et al. Dysphonia after bevacizumab rechallenge: a case report. *Case Rep Oncol.* 2015; 8: 423–425.

(Deme Dániel dr.,
Salgótarján, Füleki út 54–56., 3100
e-mail: danieldeme_md@yahoo.com)

„Accidere ex una scintilla incendia passim.” (Lucretius)
(Egyetlen szikrából több helyen tűzvész keletkezik.)