

Az irinotecan szerepe az előrehaladott colorectalis carcinoma kezelésében

Marázi László, Szántó János, Szota Judit

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház Sugárterápiás és Klinikai Onkológiai Osztály, Miskolc

A vizsgálat célja: Az irinotecan előrehaladott colorectalis carcinoma kezelésében kifejtett hatékonyságának, a gyógyszer által okozott mellékhatások megelőzésének és kezelésének értékelése. *Vizsgálati anyag és módszer:* A szerzők ismertetik az irinotecannal szerzett tapasztalataikat. Az irinotecan-kezelést 10 előrehaladott colorectalis carcinomás betegnél alkalmazták 350 mg/m² dózisban. A betegek egy része orális fluoroquinolont kapott a lázas neutropeniás szövődmények csökkentésére, a másik csoport profilaktikus antibiotikum-kezelésben nem részesült. Vizsgálták a kezelés hatásosságát és biztonságát. *Eredmények:* A szert hatékonynak találták, egy esetben komplett remissziót sikerült elérniük. Ismertetik a mellékhatásokat és az alkalmazott szupportív kezelést, melyet hatásosnak találtak a súlyos szövődmények kivédésére. *Megbeszélés:* Fenyegetőnek ígérkező, súlyos fokú hasmenést nem tapasztaltak. Az irinotecan által okozott diarrhoea loperamiddal megszüntethető. Beszámolnak a korai és késői eredményekről is. *Magyar Onkológia, 45:403-405, 2001*

Purpose: The purpose of the study was the evaluation of efficacy and the side effects of irinotecan in treatment of advanced colorectal cancer. *Methods:* The authors presented their experiences with irinotecan in the treatment of 10 patients suffering from advanced colorectal cancer. The dose of irinotecan was 350 mg/m² every 21 days. Seven out of ten patients have taken oral fluoroquinolon to investigate its effect on the incidence of febrile episodes in case of febrile neutropenia. Three out of ten patients did not receive any antibiotic. The authors have examined the efficacy and safety of the treatment. *Results:* One complete remission was obtained. Authors describe the observed side effects and the administered supportive care against serious complications. *Discussion:* Serious diarrhoea has not been found in case of these 10 patients. The diarrhoea caused by irinotecan can be stopped by loperamide. The authors give accounts of early and following results. *Marázi L, Szántó J, Szota J. The role of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer. Hungarian Oncology 45:403-405, 2001*



Bevezetés

A Kínában őshonos fa, a Camptotheca acuminata kivonatának tumorelleses hatását már az 1950-es évek elején ismerték. 1966-ban identifikálták a fa camptothecin nevű alkaloidját, mely a 60-as évek végén, a 70-es évek elején végzett vizsgálatok alapján hatásosnak bizonyult különböző rosszindulatú daganatokban (8). A camptothecin vízoldékony analógjai közül legjelentősebb az irinotecan (CPT-11), a topotecan és a 9-aminocampto-

thecin. Az irinotecan (Campto®) a topoizomeráz I enzim inhibitora, akárcsak a többi camptothecin-analóg. E hatása révén az irinotecan gátolja a transzkripciót és a translációt, s ez a DNS-szintézis felfüggesztéséhez vezet, ilyen módon fejt ki citosztatikus aktivitást. Az 1980-as évektől kezdve fázis I. és II. vizsgálatok során elsősorban colorectalis carcinomában valamint kissejtes és nem kissejtes tüdőrákban találták hatásosnak az irinotecant (1, 3-5, 7). Hatékonyságát emlő-, nyelőcső-, vese-, cervix-, petefészekrákban, mesotheliomában, lymphomában, leukaemiában is vizsgálták (6). A topoizomeráz I-inhibitorokra, így az irinotecanra is jellemző, hogy keresztrezisztencia más citosztatikumokkal nem alakul ki, így 5-fluorouracillal előkezelt colorectalis tumoros betegek esetén is várható jelentős daganatellenes hatás az irinotecannal történő kezelés során. Multicentri-

Közlésre érkezett: 2000. május 5.
Elfogadva: 2000. szeptember 13.

Levelezési cím: Dr. Marázi László,
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Sugárterápiás
és Klinikai Onkológiai Osztály,
3526. Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.

1. táblázat.
A beválogatás
kritériumai

kus fázis III. összehasonlító vizsgálat során 10 át-
tétés, előrehaladott colorectalis carcinomában
szenvedő beteget kezeltünk irinotecan monoterá-
piával. A vizsgálat célja az irinotecan tumorelle-
nes hatékonyságának és toxicitásának értékelése
volt, különös tekintettel a gyógyszer által okozott

hasmenésre, mely során infekció, lázas neutro-
penia nagyobb számban fordulhat elő.

Anyag és módszer

Osztályunkon egy év alatt 10 előrehaladott colo-
rectalis carcinomás beteget kezeltünk irinotecan-
nal nemzetközi multicentrikus klinikai vizsgálat
(CPT M 302) keretében. A beválogatás és a vizs-
gálatból történő kizárás kritériumait az 1. és a 2.
táblázat mutatja be. A feltételeknek megfelelő be-
tegeket véletlenszerűen két csoportba randomi-
zálták. Az „A” karba került betegek hasmenés
esetén loperamidot és fluoroquinolon antibioti-
kumot, a „B” kar betegei kizárólag loperamidot
kaptak a vizsgálat előírása szerint. Az irinotecan
21 naponként 350 mg/m² dózisban 90 perces int-
ravénás infúzió formájában alkalmaztuk. A
gyógyszert 500 ml NaCl infúzióban kapták bete-
geink. A citosztatikus kezelések során általában
alkalmazott 6–9 kúra helyett ennél több ciklust is
végezhetünk. A kezelés időtartama a prog-
resszióig, az esetleges súlyos toxikus tünetek je-
lentkezéséig vagy a beteg visszalépéséig tartott.
Összesen 96 ciklust adtunk, betegenként 4–15 kö-
zött. Az irinotecan objektív hatásának meghatá-
rozását a WHO kritériumai szerint végeztük. A
hányinger, hányás megelőzésére, kezelésére on-
dansetront vagy granisetront, cholinergiás tüne-
tek jelentkezése esetén atropint alkalmaztunk. A
protokoll által megengedett módon 1. vagy 2. stá-
diumú neutropenia esetén szteroidot káliumpót-
lással, 3–4. stádiumú neutropenia észlelésekor
granulocytá kolóniastimuláló faktort (G-CSF)
kaptak betegeink.

1. Szövettanilag vagy citológiaiilag bizonyított colon- vagy rectumcarcinoma
2. Mérhető vagy értékelhető elváltozás. Értékelhető elváltozás esetén 10 ng/ml feletti CEA
3. Progresszív metasztázis a belépéskor. Ennek bizonyítása: képalkotó eljárással vagy emelkedett CEA (≥50%)
4. Életkor: 18–75 év
5. WHO performance: 0,1,2
6. Beleegyező nyilatkozat
7. Megfelelő vérkép, máj- és vesefunkciós értékek
8. Megfelelő pszichés, szociális, familiáris és földrajzi viszonyok

2. táblázat. A vizsgálatból történő kizárás kritériumai

1. Terhes, szoptató, nem megbízható antikoncepciót folytató nő
2. Előzetes irinotecan-kezelés
3. A máj 50%-át vagy a tüdő 25%-át meghaladó tumor vagy 10 cm-nél nagyobb hasi tumor
4. Agyi áttét
5. Ileus, subileus
6. Krónikus hasmenés
7. Súlyos társbetegség
8. Részvétel más tanulmányban vagy egyidejű más citosztatikus kezelés

3. táblázat. Az irinotecannal kezelt betegek adatai a randomizáció idején

| Adatok | | Betegszám |
|--|--|-----------|
| Összes beteg: | | 10 |
| Randomizáció: | „A” kar | 7/10 |
| | „B” kar | 3/10 |
| Életkor (év): | 50–70 | |
| Átlag év | 63,2 | |
| Nem: | Férfi | 7/10 |
| | Nő | 3/10 |
| Performance status (WHO): | 0 | 5/10 |
| | 1 | 5/10 |
| Előzetes kezelés: | 5-FU+Leucovorin | 2/10 |
| | 5-FU+Doxorubicin+BCNU | 1/10 |
| A primer tumor helye: | rectum | 6/10 |
| | sigma | 3/10 |
| | colon ascendens | 1/10 |
| A progressziót jelentő elváltozás helye: | lokális recidíva | 4/10 |
| | máj | 3/10 |
| | lokális recidíva+vagina | 1/10 |
| | lokális recidíva+tüdő+pleura | 1/10 |
| | tüdő+máj+retroperitonealis nyirokcsomó | 1/10 |

Eredmények

A betegekre vonatkozó adatokat a 3. táblázat tartalmazza. Betegeink közül korábban hárman kaptak adjuváns kemoterápiát. A progressziót jelentő elváltozást (lokális recidíva, metasztázis) minden esetben képalkotó eljárással (CT, ultrahang) igazoltuk. Minden három ciklus után az elváltozást azonos képalkotó módszerrel kontrolláltuk, ugyanekkor carcinoembryonalis antigén- (CEA) meghatározás is történt. Betegeink a kezelést indokló elváltozás miatt más kemoterápiát nem kaphattak korábban. Az észlelt toxikus mellékhatások NCI fokozat szerint a 4. táblázatban láthatók. Minden betegünkönél kialakult enyhébb vagy súlyosabb alopecia. Korai hasmenés nem jelentkezett egyik betegnél sem. A jellemzően a kezelést követő 5. napon fellépő diarrhoea betegeink többségénél előfordult. A hasmenés minden esetben 12 órán belül megszűnik. Súlyos neutropenia ritkán fordult elő és emiatt kezelést elhalasztani vagy beteget a vizsgálatból kivonni nem kellett, mivel a G-CSF minden esetben megszüntette a neutropeniát. A kezeléseket előtt preventive adtunk antiemetikumot, de betegeink felénél a kezelés után is kellett egy-két napig ondansetront vagy granisetront adni. A cholinergiás tünetek közül könnyezést, nyálfolyást tapasztaltunk, melyet 1 mg atropinnal rövid idő alatt meg tudtunk

szüntetni. A legfenyegetőbb mellékhatást, a hasmenés következtében kialakuló exsiccitót nem tapasztaltuk. Dózisredukció nem volt, kezelést megszakitani mellékhatás miatt nem kellett. 10 betegünk közül 1-nél értünk el komplett remissziót, mely 22 hónapig tartott, 3 betegnél a tumorméret nem változott, 6 betegnél pedig progressziót észleltünk 3–9 kezelés után. A progressziómentes túlélés 8 hónap (3–22), a teljes túlélés 15 hónap (6–22) volt.

Megbeszélés

Az előrehaladott colorectalis carcinoma irinotecannal történő kezeléséről a 90-es évek folyamán több tanulmány is beszámolt. Európai, amerikai és japán fázis II. vizsgálatok egyaránt hatékonyan ítélték az irinotecant vastagbél- és végbélrákban (11). Az európai klinikai vizsgálatok során alkalmazták a miénkhez hasonló módon 350 mg/m² irinotecant iv. infúzióban. A remissziós ráta nem előkezelt esetekben 27%-osnak, előkezelt esetekben 17,7–22% közöttinek bizonyult (9, 12). Más tanulmány 58%-os egy éves túlélésről, 16 hónapos átlagos túlélésről, 7,2 hónapos átlagos progressziómentes túlélésről, 30%-os remissziós rátáról számolt be irinotecan monoterápia során, súlyos diarrhoea az esetek 24%-ában, súlyos neutropenia az esetek 64%-ában fordult elő (14). Más szerzők kontrollcsoporthoz viszonyítva az irinotecant 2,6-szor hatékonyabbnak ítélték (2). Profilaktikus antibiotikus terápiával az irinotecan-kezelés során jelentkező lázas neutropenia és infekció incidenciája csökkenthető (13). A colorectalis carcinoma második vonalbeli irinotecan-kezelése során is hatékonyan ítélték a gyógyszert (10). A betegek a kezelést jól tolerálták annak ellenére, hogy a szokványosnál lényegesen több ciklust alkalmaztunk betegenként. Exsiccitót okozó hasmenést nem tapasztaltunk. Az általunk kezelt 10 beteg eredményei a szerény esetszám miatt nem alkalmasak az összehasonlításra, ez a multicentrikus, nagyszámú betegen történt vizsgálat feladata. A colorectalis tumorokban hatékony irinotecan klinikai vizsgálatok szerint nem kissejtes tüdőrákban is ígéretes és remélhetően más daganat esetén is alkalmazható lesz.

Irodalom

1. Baker L, Khan R, Lynch T, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Onc* 16:461, 1997
2. Cunningham D, Pyrrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352:1413-1418, 1998

4. táblázat. Toxikus mellékhatások az irinotecan-kezelés során

| Mellékhatás | NCI fokozat | | | | Összesen (beteg) |
|----------------------|-------------|---|---|---|------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Alopecia | 2 | 8 | - | - | 10 |
| Diarrhoea | 2 | 4 | 0 | 0 | 6 |
| Neutropenia | 1 | 0 | 2 | 2 | 5 |
| Lázás neutropenia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Láz (egyéb eredetű) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Hányás | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| Hányinger | 3 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| Cholinergiás tünetek | 2 | 2 | 0 | 0 | 4 |
| Testsúlycsökkenés | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| Thrombocytopenia | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Allergoderma | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |

3. Douillard JY, Ibrahim N, Riviere A, et al. Phase II study of CPT-11 (irinotecan) in non-small-cell lung cancer. *Bull Cancer* 84:563, 1994
4. Le Chevalier T, Ibrahim N, Chomy P, et al. A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with small-cell lung cancer processing after initial response to first-line chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:450, 1997
5. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: A new derivate of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10:1225-1229, 1992
6. Rothenberg ML. Topoisomerase I inhibitors: Review and update. *Ann Oncol* 8:837-855, 1997
7. Rothenberg ML, Eckhardt JR, Kuhn JG, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14:1128-1135, 1996
8. Rothenberg ML, Kuhn JG, Burris HA, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT-11. *J Clin Oncol* 11:2194-2204, 1993
9. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 15:251-260, 1997
10. Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352:1407-1412, 1998
11. Shimada Y, Rougier P, Pitot H. Efficacy of CPT-11 (irinotecan) as a single agent in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 32(Suppl. 3):13-17, 1996
12. Shimada Y, Yoshimo M, Wakui A, et al. Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivate in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 11:909-913, 1993
13. Stupp R, Focan C, Sessa C, et al. Prophylactic use of antibiotics during treatment with CPT-11 (Campto®) for metastatic colorectal cancer (MCC). A randomized multicenter trial. *Ann Oncol* 9(Suppl. 4):34, 1998
14. Van Cutsem E, Pozzo C, Starkhammar H, et al. A phase II study of irinotecan alternated with five days bolus 5-fluorouracil and leucovorin in first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 9:1199-1204, 1998