

Eine ungewöhnliche Nebenwirkung der Antikörperbehandlung

Hamid Khani, Monika Jermann, Lorenz Jost

Departement Innere Medizin, Abteilung Medizinische Onkologie, Kantonsspital Bruderholz

A rare side effect of antibody treatment

Summary

A 45-year-old patient with metastasized colon cancer was treated with oxaliplatin and capecitabine combined with cetuximab, a monoclonal antibody against EGFR. During the third cycle of chemotherapy acute drug-induced hepatitis developed and led to the discontinuation of chemotherapy and cetuximab.

Re-exposure to oxaliplatin and capecitabine without cetuximab was well tolerated after the liver enzymes had recovered. This prompted the conclusion that cetuximab was the most likely cause of the acute hepatitis, which we suspect was mediated by the strong positivity of the patient's hepatocytes for the EGF receptor.

While monoclonal antibody treatment is usually well tolerated, one must be aware of the rare but severe side effects.

Fallbeschreibung

Ein 45-jähriger Patient aus dem Kosovo litt seit neun Monaten unter zunehmender Appetitlosigkeit mit rezidivierendem Erbrechen, einem Gewichtsverlust von 8 kg und einer allgemeinen Schwäche. Bis ein Jahr vor der aktuellen Erkrankung hatte ein chronischer Äthylabusus bestanden; zum Zeitpunkt der Einweisung konnte ein persistierender Nikotinabusus von 80 Pack-Years und ein Status nach Ulcus ventriculi vor 8 Jahren konstatiert werden.

Der Patient befand sich in einem reduzierten Allgemeinzustand und war bei einer Grösse von 170 cm mit 53 kg untergewichtig. Sonstige pathologische klinische Befunde wurden nicht erhoben.

Im Labor zeigte sich eine leichte mikrozytäre Anämie (Hämoglobin 9,4 g/dl). Das CRP betrug 16 mg/L, die Kreatinin- und Leberwerte waren normal.

Das Computertomogramm zeigte eine 5,2 cm grosse Raumforderung im Pankreaskopf (Abb. 1) und eine Wandverdickung des Colon ascendens von 3 cm; Aszites lag nicht vor. Die übrigen abdominalen Organe sowie ein Röntgenbild des Thorax waren unauffällig. Die Endosonographie bestätigte den Befund und liess einen gemischt echogenen, unscharf begrenzten Tumor im Pankreaskopf mit Verschluss der Vena mesenterica superior und vergrösserten Lymph-

knoten im Leberhilus sowie im Bereich des Truncus coeliacus erkennen. Der Ductus choledochus war schlank. Kolonoskopisch fand sich ein exulzierter derber Tumor am Zökumpol. Es erfolgte eine rechtseitige Hemikolektomie mit Ileo-transversostomie und eine Gastroenterostomie, in deren Verlauf ein wenig differenziertes, exulziertes Adenokarzinom des Colon ascendens mit Infiltration des Duodenums pT4 pN1 (2/19) G3 diagnostiziert wurde. Der Tumor im Pankreaskopf wurde biopsiert, erwies sich aber angesichts der Infiltration des Duodenums und des Truncus coeliacus als inoperabel. Die Biopsie zeigte ein mit dem Kolontumor identisches, wenig differenziertes Adenokarzinom. Wir gingen von einem primären Kolonkarzinom mit einer Metastase im Pankreaskopf aus; wobei theoretisch auch ein primäres Pankreaskarzinom mit Kolonmetastasierung in Betracht gezogen werden musste.

Der Patient erhielt im Rahmen einer randomisierten Studie (SAKK 41/04) alle drei Wochen intravenös Oxaliplatin (Eloxatin®), kontinuierlich während zwei von drei Wochen Capecitabine (Xeloda®) per os sowie zusätzlich einmal wöchentlich Cetuximab (Erbitux®). Als Begleitmedikation zur Chemotherapie wurde Dexamethason (Fortecortin®; 8 mg am ersten Tag), Tropisetron (Navoban®; 5 mg während zwei Tagen) und Domperidon (Motilium®; 4 Tbl. während fünf Tagen) eingesetzt. Die Einnahme sonstiger Medikamente und der Konsum von Alkohol wurden vom Patienten nach gezielter Nachfrage verneint.

Bereits nach dem ersten Zyklus der Chemotherapie kam es zu einer Erhöhung der Trans-



Abbildung 1.
CT vor Therapiebeginn.

aminasen, die sich bis zum dritten Zyklus verstärkte (WHO III-IV): ASAT bis maximal 489 U/L (10fache Menge), ALAT bis 951 U/L (25fache Menge), Gammaglutamyltranspeptidase bis maximal 228 U/L (5fach Menge), alkalische Phosphatase bis maximal 218 U/L (Normalbereich: 44-155 U/L) und Bilirubin bis maximal 28 $\mu\text{mol/L}$ (Normalbereich: 5-26 $\mu\text{mol/L}$). Gleichzeitig klagte der Patient passager über opioidbedürftige Schmerzen im Oberbauch, blieb aber afebril.

Daraufhin wurde die Verabreichung von Oxaliplatin, Capecitabine und Cetuximab vorübergehend ausgesetzt. Computertomographisch und sonographisch waren weder Lebermetastasen noch eine intra- oder extrahepatische Cholestase feststellbar. Serologische Tests ergaben keine Hinweise auf eine akute oder chronische Hepatitis (HCV, HBV). Eine Leberbiopsie zeigte eine akute Hepatitis mit Zellapoptose und teils granulomatöser Entzündung ohne Nachweis von Hepatitis-B-Antigenen oder einer Fibrose der Portalfelder. Die Präsenz von HBV-DNA konnte mittels Polymerase-Kettenreaktion ausgeschlossen werden. Der histologische Befund wurde als medikamentös bedingte Hepatitis interpretiert. Nach dem Sistieren der Therapie normalisierten sich die Leberwerte innerhalb von sechs Wochen. Für alle drei bei der Chemotherapie

verwendeten Medikamente sind toxische Hepatitiden dokumentiert. Allerdings werden für Oxaliplatin und Capecitabine im Gegensatz zu unserem Fall vorübergehende Leberwerterhöhungen mit meist deutlicher Hyperbilirubinämie beschrieben [1, 2], so dass wir annahmen, dass Cetuximab für die Komplikationen verantwortlich war, und wir eine Reexposition mit Oxaliplatin und Capecitabine ohne Cetuximab versuchten.

Die Leberwerte blieben nach der Reexposition mit Oxaliplatin und Capecitabine sowie identischer Begleittherapie im Verlauf von drei weiteren Zyklen normal. Radiologisch zeigte die Pankreasmetastase fünf Monate nach Therapiebeginn eine Regredienz des maximalen Durchmesser von 5,2 auf 3,9 cm. Zwei Monate nach Abschluss der Therapie befindet sich der Patient noch immer in stabilem Allgemein- und Ernährungszustand.

Kommentar

Cetuximab ist beim metastasierten Kolorektalkarzinom als Zweitlinientherapie bei Versagen einer irinotecanhaltigen Chemotherapie zugelassen. Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1, der sich spezifisch und kompetitiv an den EGF-Rezeptor (EGFR) auf der Zelloberfläche bindet. Die Rezeptorhemmung vermindert die Signalübertragung zum Zellkern und beeinflusst damit Proliferation, Apoptose, Angiogenese und Metastasierung der Tumorzellen [3].

Die Expression der EGF-Rezeptoren ist im gesunden Gewebe und im Tumor unterschiedlich stark. In 53 bis 82% der Fälle lassen sich immunhistochemisch EGF-Rezeptoren nachweisen [4, 5, 7]. Die EGFR-Expression des Primärtumors stimmt dabei nur zum Teil mit jener der Metastasen überein, und es besteht auch keine Korrelation zwischen der EGFR-Expression und dem Ansprechen des Tumors auf Cetuximab [5, 9].

Als häufige Nebenwirkungen von Cetuximab sind allergische Reaktionen, Hautreaktionen (akneiforme Veränderungen), Durchfall, Obstipation und Übelkeit bekannt. Reversible Transaminasenerhöhungen dritten Grades (ALAT oder ASAT 5- bis 20fache Menge) treten nur bei 0,3 bis 0,6% der Patienten auf [4, 7].

Die Normalisierung der Leberwerte des Patienten (Abb. 2) bei der unauffälligen Reexposition mit Oxaliplatin und Capecitabine, jedoch ohne Cetuximab lässt eine durch diesen monoklonalen Antikörper ausgelöste reversible medikamentös induzierte Hepatitis sehr plausibel erscheinen.

Beim hepatozellulären Karzinom besteht im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen immunhistochemisch eine erhöhte Ex-

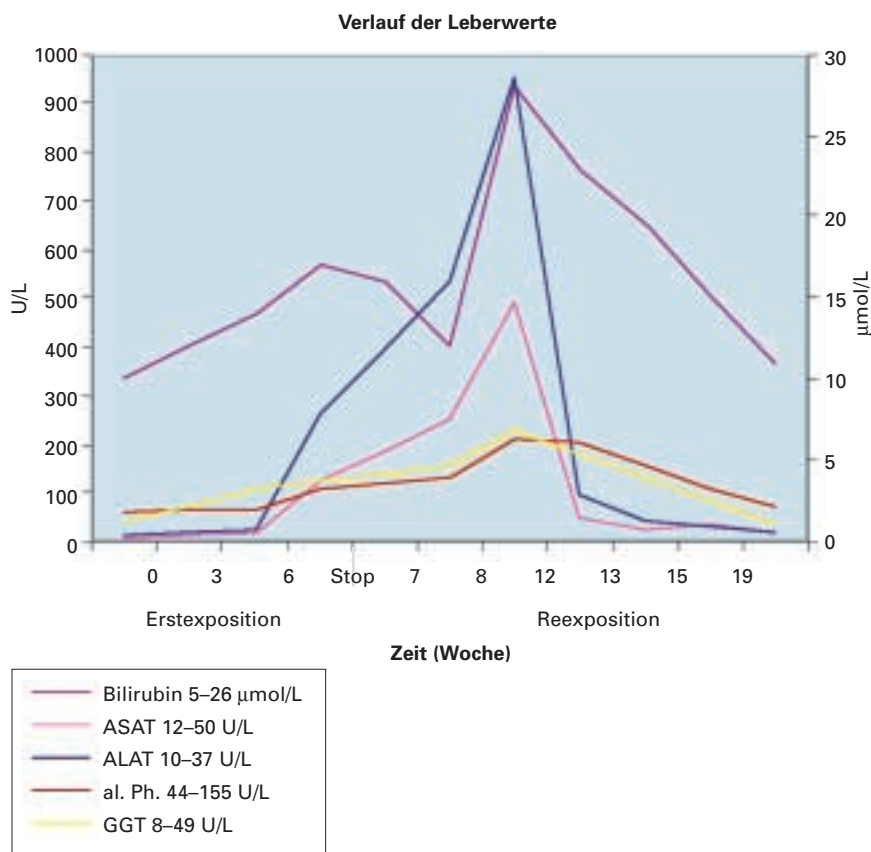


Abbildung 2.

Normalisierung der Leberwerte ohne Cetuximab.

pression der EGF-Rezeptoren von 36 bis 62%, bei Gesunden eine solche bis 38% [6, 8].

Die immunhistochemische Untersuchung der EGF-Rezeptoren führte bei unserem Patienten zu einem deutlich positiven Befund im Bereich der Hepatozyten und der Gallenwege, der die durch Cetuximab ausgelöste Hepatitis erklären könnte.

Schlussfolgerung

Monoklonale Antikörper stellen für die medizinisch-onkologische Anwendung relativ neue und im allgemeinen gut verträgliche Substanzen dar. Mit seltenen, jedoch erheblichen Nebenwirkungen wie in diesem Fall einer medikamentös induzierten Hepatitis im Zusammenhang mit Cetuximab muss aber trotzdem immer wieder gerechnet werden.

Literatur

- 1 Kondo Y, Terashima M, Sato A, Taguchi T. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:195-201.
- 2 Scheithauer W, Kornek G, Raderer M, Schüll B, Schmid K, Kavats E, et al. Randomised multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1307-12.
- 3 Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001;7:2958-70.
- 4 Saltz L, Meropol N, Loehrer P, Needle M, Kopit J, Mayer R. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *JCO* 2004;22:1-8.
- 5 Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, Mandolesi A, Fabris G, Cascinu S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites. Implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol* 2004;4772-8.
- 6 Su Q, Liu Y. Expression of c-erbB-2 protein and EGF receptor in hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 1995;24:93-5.
- 7 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- 8 Ou C, Wu FX, Luo Y, Cao J, Zhao YN, Yuan WP, et al. Expression and significance of epidermal growth factor receptor variant type II in hepatocellular carcinoma. *Ai Zheng* 2005; 24:166-9.
- 9 Chung KY, Shia J, Kemeny N, Shah M, Schwartz G, Tse A, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23: 1803-10.

Korrespondenz:

Dr. med. Lorenz Jost
Departement Innere Medizin
Abteilung Medizinische Onkologie
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
Tel. 061 436 21 65
lorenz.jost@ksbh.ch