

# Gecombineerde behandeling met capecitabine/oxaliplatine en ALK-remmer ceritinib bij een patiënt met twee primaire kankers: een case report

Combining capecitabine/oxaliplatin with ALK inhibitor ceritinib in a patient with dual primary cancers: a case report

drs. M.K. Beukers-Klink<sup>1</sup>, drs. J.M. Baas<sup>1</sup>, drs. S.R.S. Ramai<sup>2</sup>, prof. dr. A.J. Gelderblom<sup>1</sup>

## SAMENVATTING

Dankzij de vooruitgang in de systemische behandelingsmogelijkheden bij kanker leven patiënten langer en zijn er steeds meer patiënten die ook een tweede primaire tumor ontwikkelen. Dit levert vraagstukken op voor wat betreft het combineren van therapieën gericht op beide tumoren, terwijl kennis over veiligheid en potentiële interacties noodzakelijk is, maar grotendeels ontbreekt.

Wij beschrijven een patiënt met zowel een sigmoïdcarcinoom als een *ALK*-positief niet-kleincellig longcarcinoom, die uiteindelijk werd behandeld met een combinatie van capecitabine/oxaliplatine en ceritinib. Op theoretische gronden zou men kunnen twijfelen aan de veiligheid van een dergelijke combinatie vanwege het bijwerkingenprofiel van beide behandelingen. Bij deze patiënt werd de combinatie echter niet alleen goed verdragen, deze leidde ook tot stabiele ziekte gedurende zes maanden.

Het gebrek aan gegevens over de veiligheid van onbekende combinaties van conventionele chemotherapie en doelgerichte behandelingen kunnen een reden zijn dat een potentieel effectieve behandeling niet wordt gegeven aan een patiënt. Case reports als deze kunnen de clinicus helpen bij het nemen van beslissingen ten aanzien van dergelijke combinatietherapieën.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:252-5)

## SUMMARY

Due to advances in medical oncology in cancer treatments patients are living longer and more patients develop other primary malignancies. This presents the medical oncologist with challenging decisions regarding combinations of treatments aimed at controlling both primary tumors, while a strong knowledge regarding (cumulative) side effects and interactions is necessary.

We describe a patient with a sigmoid carcinoma as well as an *ALK* positive non-small-cell lung cancer, whom we have ultimately treated with a combination of capecitabine/oxaliplatin and ceritinib. On theoretical grounds, one might question the wisdom of such a combination, because of the side-effects. However, in this patient, not only was this regimen well tolerated, it also led to stable disease for six months. The efficacy and adverse events in concurrent use of conventional chemotherapy regimens and targeted therapies remains largely unknown at this time. For this reason, many clinicians might be wary of combining potentially very effective treatments. Case reports such as this one can guide clinical practice when treatment decisions on combination therapy need to be made.

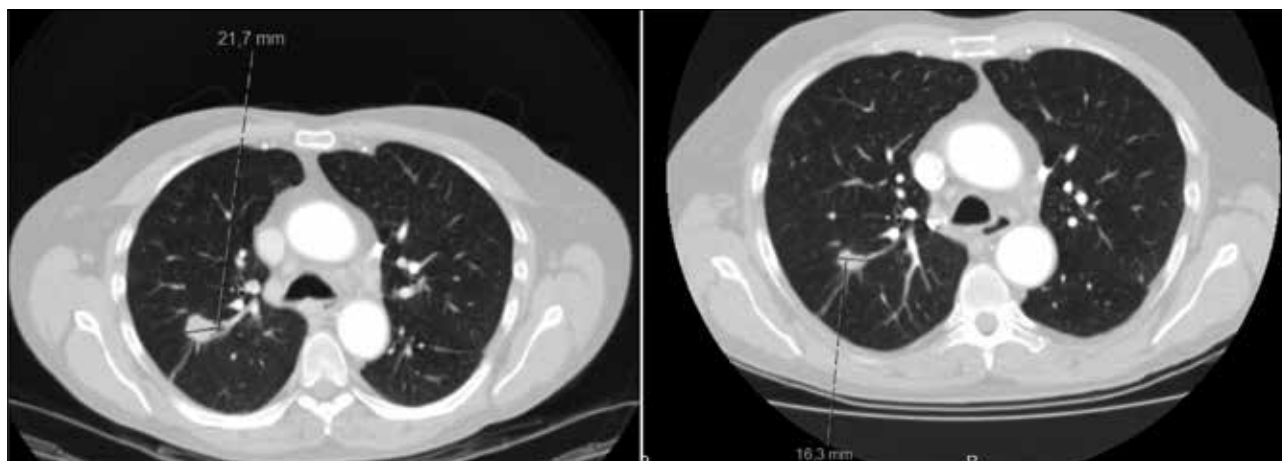
<sup>1</sup>afdeling Medische Oncologie, <sup>2</sup>afdeling Longziekten, Leids Universitair Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.K. Beukers-Klink, internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: 071 526 91 11, e-mailadres: m.k.beukers@gmail.com

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** gecombineerde therapie bij twee kankers

**Keywords:** combining therapies in two cancers



**FIGUUR 1.** Laesie rechterbovenkwab (geduid als primair longcarcinoom) voor en na vijf chemokuren: afname van 22 naar 16 mm.

## INLEIDING

Niet-kleincellige longtumoren die worden gekarakteriseerd door herschikking van het anaplastisch lymfoomkinase (ALK)-gen zijn gevoelig voor ALK-remmers zoals crizotinib, echter zonder uitzondering treedt uiteindelijk resistentie op. Ceritinib heeft een hoge activiteit laten zien, met een responspercentage van ongeveer 60%, bij deze patiëntencategorie.<sup>1</sup> Om die reden is na eerstelijnsbehandeling met platinahoudende chemotherapie en tweedelijnsbehandeling met crizotinib op dit moment ceritinib de derdelijnsbehandeling van keuze.<sup>1-3</sup>

De standaardbehandelingsmogelijkheden bij gemetastaseerd coloncarcinoom zijn een 5-FU-derivaat, irinotecan, oxaliplatine, bevacizumab, een EGFR-remmer in het geval van wild-type RAS en de afwezigheid van een BRAF-mutatie, en TAS 102. Sequentieel gebruik of gelijktijdig gebruik van 5-FU-derivaten, oxaliplatine en irinotecan maakt geen verschil.<sup>4</sup>

Dit is het eerste case report van een patiënt die is behandeld met systemische therapie tegen zowel gemetastaseerd coloncarcinoom als een ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom.

## CASUS

Een 71-jarige man werd in 2011 verwezen naar onze polikliniek voor adjuvante chemotherapie nadat hij een sigmoïdrectie had ondergaan wegens een T3N1M0-coloncarcinoom. Hij werd behandeld met acht kuren capecitabine/oxaliplatine (CAPOX).<sup>5,6</sup>

Drie jaar later ontwikkelde hij een longcarcinoom stadium IV (verdenking primair longcarcinoom in de rechterbovenkwab met meerdere nodulaire longafwijkingen zowel rechts als links en lymfekliermetastasen, zie *Figuur 1*). Door middel van een biopsie in een van de pathologisch ogende halsklieren werd door histologische mutatieanalyse de diagnose

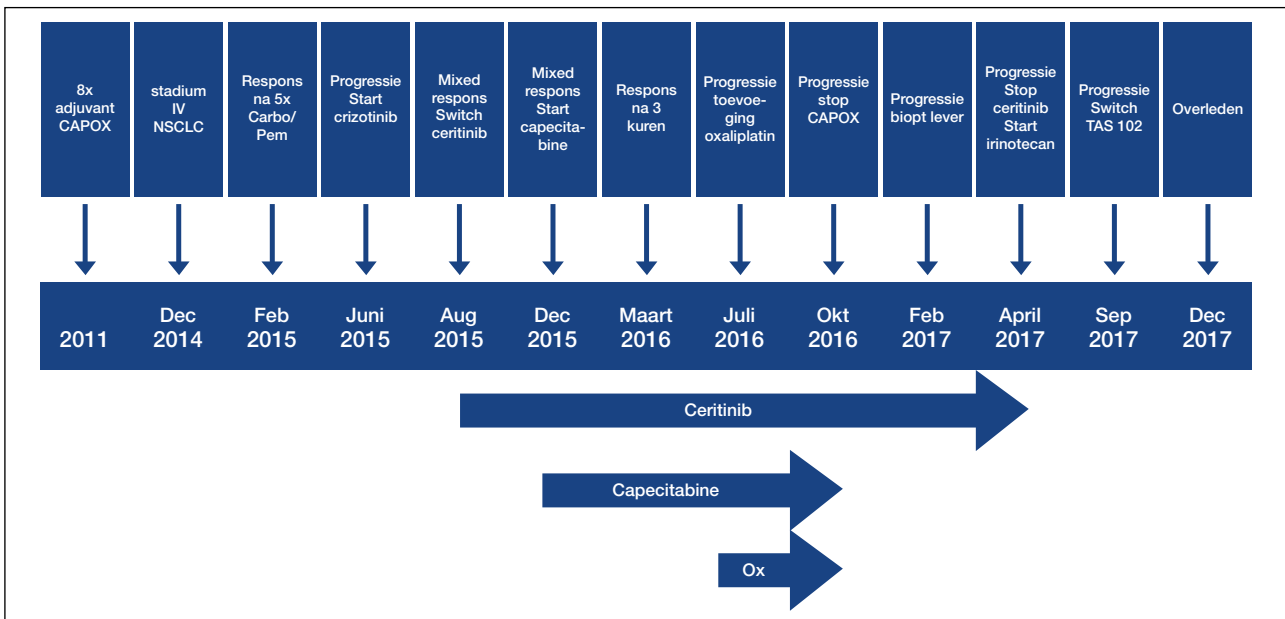
ALK-positief (door middel van ALK-FISH) niet-kleincellig longcarcinoom stadium IV vastgesteld, waarvoor hij werd behandeld met carboplatine/pemetrexed.<sup>7</sup>

Deze behandeling leidde tot een zeer fraaie respons: een follow-up-CT-scan toonde evidente afname van zowel de als primaire geduide longtumor in de rechterbovenkwab (RBK) als de pulmonale metastasen en lymfeklieren (zie *Figuur 1*). Aangezien patiënt de chemotherapie erg goed verdroeg, zijn er in totaal vijf kuren gegeven, waarna de behandeling werd afgesloten in februari 2015. In overleg met patiënt is afgezien van onderhoudsbehandeling aangezien patiënt frequent in het buitenland verbleef.

In juni 2015, vier maanden na de laatste gift carboplatine/pemetrexed, ontwikkelde hij pleuravocht, wat bleek te berusten op pleuritis carcinomatosa, cytopathologisch passend bij niet-kleincellig longkanker. De CT-scan toonde een toename in grootte van de drie bekende longlaesies, met daarnaast een drietal sclerotische ossale laesies, verdacht voor metastasen.

Aansluitend werd gekozen voor een behandeling met crizotinib. Na twee maanden liet een CT-scan een gemengde respons zien met vrijwel complete remissie van de lymfekliermetastasen, maar toename van het primaire proces in de RBK en in de linkerlonghilus en een toename in het aantal bothaarden; de overige longnodus waren onveranderd.

Vanwege deze mixed respons, die werd geduid als progressie, werd overgeschakeld naar ceritinib. Een follow-up-CT-scan na twee en vijf maanden liet een onveranderde groei zien van het primaire proces in de RBK en in de linkerlonghilus, en een toename in het aantal bothaarden. Met de vraag of deze pulmonale laesies mogelijk ALK-negatief waren werd een biopsie verricht. Het biopt werd genomen van de groeiende longlaesie in de RBK, welke histopathologisch bleek te passen bij een metastase van sigmoïdcarcinoom, en



**FIGUUR 2.** Tijdslijn diagnostiek en behandeling.

het dus niet, zoals eerder werd verondersteld, het primaire longcarcinoom was.

Op dat moment leed patiënt dus aan een histopathologisch bewezen gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom en daarnaast een bewezen gemetastaseerd sigmoidcarcinoom. Aansluitend werd gestart met capecitabine 1.000 mg/m<sup>2</sup> per dag d1-14 in driewekelijkse kuren voor het sigmoidcarcinoom, terwijl ceritinib 600 mg per dag (80% van de normale dosering, eerder aangepast in verband met klachten van diarree en misselijkheid) voor het niet-kleincellig longcarcinoom werd gecontinueerd.<sup>7</sup>

Responsevaluatie na drie kuren toonde een afname van alle pulmonale laesies bij onveranderde ossale laesies.

Vanwege hand-voet-syndroom werd een dosisreductie van de capecitabine doorgevoerd naar 75% na de derde kuur en 50% na de vierde. Een follow-up-CT-scan na zes kuren, ruim vier maanden later, leverde identieke bevindingen op: opnieuw afname van alle pulmonale laesies bij ongewijzigde bothaarden.

Dit veranderde echter na negen kuren. Hoewel op dat moment geen aanwijzingen waren voor afwijkingen in het abdomen, werd een nieuwe longlaesie gezien met ook een toename in grootte van de pathologisch uitziende lymfeklieren. De eerder geziene longlaesies imponeerden onveranderd. Onder verdenking van progressieve ziekte van het sigmoidcarcinoom werd oxaliplatine toegevoegd (80% van 130 mg/m<sup>2</sup> in drie wekelijkse kuren).<sup>7</sup>

Na drie kuren CAPOX gecombineerd met ceritinib toonden op een na alle longlaesies toename in grootte. Dit leverde ons het lastige vraagstuk op welke van de kankers de meest

progressieve was. Helaas werd de groeiende longhaard niet toegankelijk geacht voor biopsie.

Besloten werd de CAPOX te staken en de ceritinib te continueren en het beloop te vervolgen. Na twee maanden werd niet alleen progressie van de pulmonale laesies gezien, maar ook een nieuwe afwijking in de lever. Een biopt van deze laesie bevestigde dat het om een metastase van het sigmoidcarcinoom ging.

De volgende behandellijn hiervoor zou irinotecan zijn.<sup>7</sup> Gezien het werkingsmechanisme van dit middel (CYP3a-inductie) zou dit echter kunnen leiden tot verminderde biologische beschikbaarheid van ceritinib.<sup>8,9</sup> Om die reden werd besloten deze behandelingen niet te combineren.

Vanwege wat werd beschouwd als lage ziektelast van het gemetastaseerde sigmoidcarcinoom, werd besloten door te behandelen met ceritinib-monotherapie en nog geen nieuwe behandeling voor het coloncarcinoom in te zetten. Na drie maanden werd progressie van alle laesies gezien met daarnaast een nieuwe laesie in een bijnier, welke na biopsie bleek te berusten op een nieuwe metastase van het sigmoidcarcinoom.

Op dat moment werd duidelijker dat het gemetastaseerde sigmoidcarcinoom de voornaamste prognostische factor was, daarom werd alsnog irinotecan gestart. Vanwege bovengenoemde overwegingen ten aanzien van interactie tussen irinotecan en ceritinib werd de laatste gestaakt.

Na vier kuren, twee maanden later, liet een follow-up-CT-scan stabiele ziekte zien. Na zeven kuren werd opnieuw een gemengde respons gezien, wat leidde tot de beslissing om de irinotecan te stoppen. Vanwege een klasse 5 pathogene vari-

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 'Tissue' blijft de issue, twee gelijktijdige tumoren komen vaker voor.**
- 2 Bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs, besluit op basis van de beschikbare gegevens zoals farmacologie.**
- 3 Bij onverwachte reactie op behandeling, overweeg opnieuw te bioteren.**

atie gevonden in *KRAS* kwam patiënt niet in aanmerking voor een EGFR-remmer en werd gestart met TAS-102.<sup>10</sup> Na twee kuren bleek helaas forse progressie en is de behandeling gestaakt, waarna patiënt enkele maanden later in december 2017 is overleden.

## DISCUSSIE

Voor zover ons bekend is dit het eerste case report waarin de ALK-remmer ceritinib wordt gecombineerd met capecitabine en oxaliplatine. Op theoretische gronden zou de combinatie van ceritinib en oxaliplatine of capecitabine tot onacceptabele bijwerkingen kunnen leiden, vooral diarree, wat zou kunnen leiden tot verminderde opname en daardoor verminderde werkzaamheid.

Farmacologisch is geen interactie te verwachten. Ceritinib wordt voornamelijk door CYP3A gemetaboliseerd en grotendeels via de feces uitgescheiden. Capecitabine wordt in de lever en vervolgens in de weefsels (met name de tumorcellen) omgezet in actieve metabolieten en wordt net als oxaliplatine voornamelijk via de urine uitgescheiden.

Deze casus laat echter zien dat gelijktijdig gebruik van deze middelen niet alleen leidde tot een progressievrije overleving van zes maanden, maar ook opvallend weinig bijwerkingen. Zelfs de toevoeging van oxaliplatine, zij het in gereduceerde doses, werd goed verdragen.

Concluderend is op dit moment zeer weinig bekend over werkzaamheid en bijwerkingen van gelijktijdig gebruik van conventionele chemotherapie en doelgerichte therapieën. Om die reden zouden klinici terughoudend kunnen zijn om potentieel zeer effectieve behandelingen te combineren. Bij gebrek aan studies kunnen case reports als deze de clinicus helpen om lastige beslissingen te nemen wanneer therapieën te combineren.

## REFERENTIES

1. Shaw AT, Kim D, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-97.
2. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2926-36.
3. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
4. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209-14.
5. André T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109-16.
6. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1465-71.
7. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-51.
8. Mathijssen RH, Van Alphen RJ, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 2001;7:2182-94.
9. Khozin, S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;11:2436-9.
10. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.

ONTVANGEN 9 APRIL 2018, GEACCEPTEERD 2 JULI 2018.