

209 XELOX vs FOLFOX v I. linii metastazujícího kolorektálního karcinomu, registrační studie NO16966 a zkušenosti z našeho pracoviště.

Kocáková I., Kocák I., Špelda S., Lakomý R., Němeček R., Blažková S., Bencsiková B., Vyzula R.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Agresivita kolorektálního karcinomu (KRK) jde ruku v ruce s neoangiogenezí zajišťující dostatečný přísun kyslíku a živin nádorovým buňkám. Klíčovým mediátorem pro novotvorbu cév je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který po vazbě se specifickými receptory na endotelových buňkách (VEGFR-1, VEGFR-2) aktivuje receptorové tyrozinkinázy. Výsledkem této aktivace je proliferace a migrace endotelových buněk a inhibice jejich apoptózy. Je obecně známý fakt, že zvýšená exprese VEGF je asociována s nádorovým růstem, angiogenezí, metastazováním a je spojena se zhoršenou prognózou KRK.

Bevacizumab (Avastin) je první klinicky zkoušená rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka cíleně namířená proti VEGF. Zablokováním vazby VEGF na jeho receptory dochází k neutralizaci biologické aktivity VEGF. Snižuje se vaskularizace nádoru a tím se inhibuje růst tumoru a zároveň se snižuje riziko metastazování. Bevacizumab snižuje nitronádorový tlak a tím zlepšuje průnik cytostatika do novotvaru. Takto lze vysvětlit synergní protinádorový účinek mezi bevacizumabem a chemoterapií (CHT) [1].

Design studie fáze III NO16966

Jedná se o registrační studii na jejímž základě byl režim XELOX zařazen do 1. linie léčby metastatického KRK a je to zároveň největší srovnávací studie v této indikaci. Studie započala jako dvouramenná studie. *Primárním cílem* bylo zjistit, zda režim XELOX není méně účinný než režim FOLFOX4.

Po zveřejnění výsledků z Hurwitzovy studie [2], která prokázala, že cílená léčba bevacizumabem v kombinaci se standardní CHT 5-fluorouracil/kyselina folinová/irinotekan (studie AVF2107g) vede ke zvýšení počtu léčebných odpovědí, prodloužení délky remise a přežití nemocných s relabujícím nebo metastatickým KRK, byl design studie NO16966 změněn na 2x2 faktoriální.

Studie si dala *druhý primární cíl* a to porovnat účinnost bevacizumabu oproti placebu v uvedených kombinačních režimech s oxaliplatinou. *Sekundární cíle* byly: celkové přežití, četnost odpovědí a bezpečnost. Do studie bylo zařazeno 2034 pacientů s metastazujícím KRK, kteří nebyli dosud léčeni pro metastatické onemocnění, 1401 nemocných bylo randomizováno pro léčbu kombinací s bevacizumabem. Medián věku v jednotlivých ramenech činil 60-62 let. Předchozí (adjuvantní) léčba nesměla zahrnovat oxaliplatinu ani bevacizumab [3-4].

Použité léčebné schéma**FOLFOX4 ± bevacizumab**

Leukovorin ve 2 hodinové infuzi, poté bolusové podání 400 mg/m² 5-fluorouracilu (den 1 a 2) a následně 22 hodinová infuze 5-fluorouracilu 600 mg/m² (den 1 a 2) s opakováním 1x za 14 dní
 Oxaliplatina 85 mg/m² ve 2 hodinové infuzi (den 1) s opakováním 1x za 14 dní
 ± Bevacizumab v dávce 5 mg/kg (den 1) 1x za 14 dní (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut)

XELOX ± bevacizumab

Oxaliplatina 130 mg/m² ve 2 hodinové infuzi (den 1) s opakováním 1x za 3 týdny
 Kapecitabin 1000 mg/m² 2x denně (den 1-14) s opakováním 1x za 3 týdny
 ± Bevacizumab 7.5 mg/kg (den 1) 1x za 3 týdny (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut)

Výsledky studie fáze III NO16966

Jedním ze dvou primárních cílů studie bylo prokázat non-inferioritu režimu XELOX ± bevacizumab vůči režimu FOLFOX4 ± bevacizumab měřeno časem do progresu (PFS) s tím, že hranice non-inferiority byla předem stanovena. Hypotéza, že XELOX není inferiorní k FOLFOX4 je platná tehdy, když horní hranice HR (hazard ratio) dosáhne ≤ 1,23 (97,5% CI).

Studie prokázala, že XELOX u všech pacientů, kteří dostávali XELOX s bevacizumabem nebo bez něj není inferiorní vůči FOLFOX4 v témže schématu. Znamená to, že režim XELOX je z hlediska mediánu PFS nejméně stejně tak účinný jako FOLFOX4. XELOX je i z pohledu mediánu celkového přežití minimálně stejně tak účinný jako FOLFOX4 (tabulka č. 1).

Bezpečnostní profil obou režimů se zaměřením se na závažnější nežádoucí příhody stupně 3 a 4 ukazuje na vysokou četnost neutropenie u režimu FOLFOX4 (43%) s 5% četností neutropenické horečky. Režim XELOX vykazuje vyšší četnost průjmu a syndromu palmo-plantární erytrodysestezie (hand-foot syndromu). Tyto nepříjemné důsledky léčby kapecitabinem lze však vhodným způsobem zvládnout úpravou dávky, a to bez ztráty účinnosti léku.

KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM**Vlastní zkušenosti**

V 6/2005 jsme na Světovém gastrointestinálním kongresu v Barceloně prezentovali naše první zkušenosti s kombinací XELOX [5]. Cílem naší práce bylo ověřit výraznou protinádorovou účinnost a příznivý bezpečnostní profil této kombinace v 1. linii léčby metastatického KRK. Teoretickým předpokladem efektivity CHT byly následující skutečnosti:

- Přidání oxaliplatinu k infuznímu FU/FA režimu v 1. linii léčby metastatického KRK se příznivě promítlo do zvýšení procenta léčebných odpovědí (RR) a prodloužení času do progresu onemocnění (TTP).
- Orální kapecitabin v monoterapii prokázal u nepředléčených nemocných s metastatickým KRK vyšší protinádorovou účinnost v porovnání s bolusovým FU/FA Mayo režimem (RR: 26% vs 17%, $P < 0,0002$) a přinejmenším ekvivalentní TTP a celkové přežití (OS) ve dvou randomizovaných klinických studiích.
- Předpokladem vysoké protinádorové aktivity režimu XELOX byla i in vivo prokázaná supraaditivní inhibice nádorového růstu kapecitabinem a oxaliplatinou na nádorových buněčných liniích tlustého střeva CFX280, která byla vysvětlována zvýšením exprese thymidin fosforylázy, klíčového enzymu metabolické transformace kapecitabinu na 5-FU, v nádorové tkáni oxaliplatinou.
- V neposlední řadě to byla i srovnatelná protinádorová účinnost režimu XELOX v porovnání k režimu FOLFOX4, jak demonstroval J. Cassidy v klinické studii fáze II [4].

Režim, počet pacientů (N)	Přežití bez známek progresu (PFS) měsíce	Celková doba přežívání (OS) měsíce
XELOX, N=317	7,3	9,3
FOLFOX, N=317	7,7	9,4
Závěr: XELOX vs FOLFOX jsou rovnocenné režimy v čase do progresu a v celkovém přežití		
XELOX ± bevacizumab, N=1017	8,0	19,8
FOLFOX ± bevacizumab, N=1017	8,5	19,6
Závěr: XELOX ± bevacizumab vs FOLFOX ± bevacizumab jsou rovnocenné režimy v čase do progresu a v celkovém přežití		
XELOX + bevacizumab, N=350	9,3	21,4
FOLFOX + bevacizumab, N=349	9,4	21,2
Závěr: XELOX + bevacizumab vs FOLFOX + bevacizumab jsou rovnocenné režimy v čase do progresu a v celkovém přežití		

Tab. 1: Terapeutické výsledky randomizované klinické studie fáze III NO16966

Do léčebného schématu, které bylo identické jako ve studii NO16966, jsme zařadili 41 nemocných. Efekt léčby byl vyhodnocen k příslušnému datu (1/2005) u 36 pacientů. Bylo dosaženo 51% objektivních léčebných odpovědí, klinický benefit byl zaznamenán u 78% léčených (PR a SD). Z toxicity stupně 3 a 4 se vyskytla: trombocytopenie u 3 pacientů, průjem u 2 pacientů a vomitus u 1 léčeného. Kumulativní toxicita G3/4 činila 17%.

Naše výsledky potvrdily dobrou toleranci režimu XELOX a srovnatelnou účinnost s režimem FOLFOX4. V závěru naší práce jsme zdůraznili nespornou výhodu ambulantně aplikovaného režimu XELOX, bez nutnosti použití centrálního žilního katetru, kdy při 3 měsíční terapii je čas strávený na infuzích o 280 hodin kratší v porovnání s režimem FOLFOX4.[5]

MOÚ byl jedním z center participujících na mezinárodní klinické studii NO16966, Zkušenosti s podáním bevacizumabu, ještě před jeho kategorizací v ČR, jsme měli možnost si na našem pracovišti také osvojit v rámci specifického léčebného programu (SLP) firmy Roche. Od dubna do prosince 2005 byl tak v MOÚ téměř dvěma desítkám pacientů s kolorektálním karcinomem klinického stadia IV podáván bevacizumab konkomitantně s CHT. V souladu s výsledky publikovaných studií jsme prokázali příznivou bezpečnost a dobrou účinnost anti – VEGF protilátky, což bylo posuzováno zejména parametry TTP a OS.

Závěr

První přitažlivou výhodou režimu XELOX oproti režimu FOLFOX4 jak pro nemocné tak pro lékaře je čas ušetřený podáním perorální tabletové formy kapecitabinu. To znamená méně času stráveného při infuzích i kratší dobu pobytu ve zdravotnickém zařízení.

Druhou výhodou režimu XELOX je v porovnání s dlouhodobým infuzním režimem FOLFOX4 výrazně nižší četnost závažné neutropenie, stupně 3 pouhých 6%, stupně 4 < 1%.

Bevacizumab je první registrovanou antiangiogenní léčbou s prokázaným významným prodloužením přežití pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Lze očekávat, že vzhledem k vzájemné potenciaci účinku bevacizumabu s chemoterapií při

současné nesynergní toxicitě se tato anti – VEGF protilátka stane v blízké budoucnosti neodmyslitelnou součástí adjuvantní a neo-adjuvantní léčby s kurativním záměrem.

Literatura

1. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004;25:581-611
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342.
3. Cassidy et al. ASCO GI 2007 (Abst 270); Cassidy et al. ASCO 2007 (Abst 4030)
4. Cassidy j et al. J Clin Oncol 2004;11:2084-91
5. Kocakova I., Špelda S., Kocák I., Vyzula R. Capecitabine plus oxaliplatin in chemonative metastatic colorectal patients
7th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005, Proceeding book, poster 092