

CHEMOTERAPIE RALTITREXED A OXALIPLATINA VE DRUHÉ LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU PŘEDLÉČENÉHO KOMBINACÍ FLUOROURACIL/LEUKOVORIN ± IRINOTEKAN

RALTITREXED AND OXALIPLATIN AS SECOND LINE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER PRETREATED WITH COMBINED REGIMEN FLUOROURACIL/LEUCOVORIN ± IRINOTECAN

KOCÁKOVA I., VYZULA R., ŠPELDA S., DEMLOVÁ R., KOCÁK I., KARÁSEK P., VETCHÁ H., KISS I.*

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MOU, BRNO

* ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE FN, BRNO

Souhrn: Primárním cílem studie bylo vyhodnocení účinnosti kombinace raltitrexed + oxaliplatin jako chemoterapie druhé linie u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, sekundárním cílem pak vyhodnocení celkového přežití, času do progresu a toxicity režimu. Indikací pro léčbu byli pacienti s progredujícím metastatickým kolorektálním karcinomem předléčení v první linii chemoterapií 5-fluorouracil/leukovorin ± irinotekan. Zařazeno bylo 58 pacientů, WHO PS 0 – 2. Terapeutické schéma se skládalo z raltitrexedu 3mg/m² v 15 min. infuzi a oxaliplatinu 130 mg/m² v 2 hod. infuzi v intervalu tří týdnů. Léčba byla ukončena při progresi onemocnění, závažné toxicitě nebo odmítnutí pacientem. Z 54 vyhodnotitelných pacientů byla zaznamenána objektivní odpověď ve 26%, stabilizace onemocnění bylo dosaženo u 65% léčených pacientů. Medián času do progresu onemocnění byl 5,9 měsíců, 32 pacientů při mediánu sledování 8 měsíců žije. Léčba byla dobře tolerovaná, toxicita 3. nebo 4. stupně (NCI-CTC kriteria) se vyskytla u 8 pacientů. Z nejčastějších nežádoucích účinků se vyskytovala periferní neuropatie, nauzea, zvracení a hematologická toxicita stupně 1, 2. Tento režim se jeví efektivním a dobře tolerovaným režimem v druhé linii léčby diseminovaného kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, metastatické onemocnění, paliativní chemoterapie, raltitrexed, oxaliplatin

Summary: The primary endpoint of the study was to evaluate the efficacy of the combined chemotherapy raltitrexed + oxaliplatin as second-line treatment in patient with metastatic colorectal cancer. The secondary end points were overall survival, time to progression and evaluation of the toxicity. The target population included patients with metastatic colorectal adenocarcinoma, who progressed after first line chemotherapy regimen with 5-fluorouracil/leucovorin ± irinotecan. Totally 58 patients were included, WHO PS 0 – 2. Treatment consisted of raltitrexed 3mg/m² i.v. infusion 15 min. and oxaliplatin 130 mg/m² i.v. infusion 2 hours, both given on day 1 every three weeks until progression of disease, unacceptable toxicities or decision of the patient. The overall objective response rate was 26 % for 54 evaluable patients, stable disease occurred in 65 % of the treated patients. The median time to progression was 5,9 months, after median follow-up 8 months 32 patients are still alive. The treatment was well-tolerated, grade 3 or 4 toxicity (NCI-CTC criteria) appeared in 8 patient only. The most common toxicity recorded were sensory neuropathy, nausea, vomiting and hematological toxicity grade 1, 2. The combination of oxaliplatin and raltitrexed appears to be effective and well tolerated as second line therapy in patients with disseminated colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, metastatic disease, palliative chemotherapy, raltitrexed, oxaliplatin

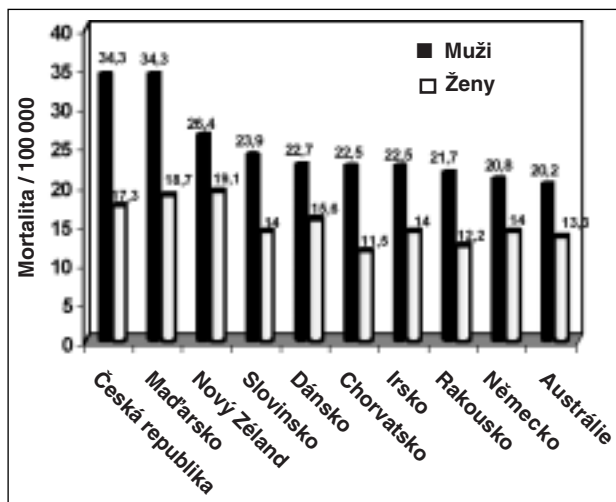
ÚVOD

Kolorektální karcinom (KRK) představuje jednu z nejčastějších příčin úmrtí na nádorová onemocnění na celém světě. I přes široké spektrum zaváděných preventivních opatření jde v České republice o malignitu se vzrůstající incidencí, která nám podle celosvětových statistik zajistila prvenství v počtu i mortalitě na 100 000 obyvatel, graf č.1(1). Z 5 600 ročně nově diagnostikovaných případů dojde přibližně u 4 000 pacientů k úmrtí, v drtivě většině na metastatické postižení jater. U pacientů s průkazem solitární metastázy nebo v případě lokální recidivy nádoru má radikální resekce prokazatelný vliv na prodloužení přežití, ve více jak 80% případů se však jedná o inoperabilní klinické stadium IV. Cílem paliativní chemoterapie u diseminovaného onemocnění, případně inoperabilního nádoru, je ovlivnit antiproliferačním účinkem cytostatické léčby nekontrolovatelný nádorový růst. Randomizované studie III. fáze přináší nezpochybnitelné doklady o tom, že paliativní chemoterapie prodlužuje medián přežití nemocných s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem kolorekta na dvojnásobek a dokonce přes nežádoucí vedlejší účinky zlep-

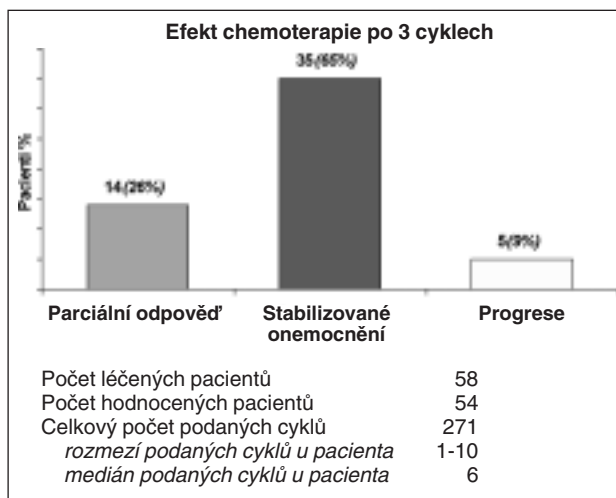
šuje kvalitu života (prodloužení bezpříznakového období, zpomalení váhového úbytku, redukce bolesti) ve srovnání s nemocnými, kterým byla poskytnuta pouze podpůrná péče. Medián přežití u pacientů léčených chemoterapií se pohybuje kolem 11 měsíců, v případě jen podpůrné léčby je 5 měsíců.

Téměř pět desetiletí se v léčbě kolorektálního karcinomu v indikaci paliativní chemoterapie používá antimetabolit **5-fluorouracil** (5-FU) zavedený do klinické praxe v r. 1958. Procento léčebných odpovědí (RR) samotným 5-FU se pohybuje kolem 7-18%. Metaanalýza 9 randomizovaných studií prokázala, že modulace metabolismu fluorouracilu pomocí leukovorinu (FA) zvýšila efektivitu 5-FU téměř o 100% (2-6). V současnosti jsou nejčastěji jako chemoterapie 1. linie podávány tři bolusové režimy 5-fluorouracil/leukovorin: FU/FA Mayo, Machover a Roswell Park, RR je 20-30%. Signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí je pozorováno při kontinuální infuzi 5-fluorouracilu. Z nejčastěji používaných režimů je to kombinace: AIO, De Gramont (7,8). Nová cytostatika – **raltitrexed**, specifický inhibitor thymidilát syntázy a **kapecitabin** se odlišují mechanismem protinádorového účinku, ale i spekt-

Graf. č. 1: Nejvyšší mortalita kolorektálního karcinomu v deseti zemích v letech 1994-1997 (2)



Graf č. 2: Odpověď na léčbu.



rem nežádoucích účinků. Lze je s výhodou použít k ambulantní léčbě pacientů s metastatickým KRK. V monoterapii v 1. linii léčby mají srovnatelnou účinnost, čas do progresu (TTP) a medián přežití (OS) jako standardní FU/FA režimy (9-13).

Z dalších cytostatik s podobným, ale ne zcela identickým mechanismem účinku jako cisplatina prokázala efektivitu v léčbě metastatického KRK oxaliplatinu. V monoterapii u nepředléčených pacientů dosahuje 18% léčebných odpovědí, v 2. linii u pacientů rezistentních na podání 5-FU byl zaznamenán RR 10% (14-16). Na základě prokazatelného synergismu s 5-FU se v současnosti používá nejčastěji v kombinaci s kontinuální infuzí 5-FU/FA-režim FOLFOX, procento léčebných odpovědí v 1. linii přesahuje 50%, tato kombinace v porovnání s FU/FA režimem signifikantně prodlužuje čas do progresu onemocnění (TTP: 8,7 měsíců vs 6,1 měsíců, $P < 0,001$) s mediánem přežití: 19,9 vs 19,4 měsíců. Nezaznamenaný rozdíl v přežití lze pravděpodobně vysvětlit tím, že 57% pacientů v kontrolním ramenu bylo léčeno v 2. linii oxaliplatinou (17-21). Tato kombinace se na základě studií jeví efektivní i u pacientů s iniciálně neresekabilními jaterními metastázami v neoadjuvantním podání. Giacchetti analyzoval soubor 151 pacientů s metastatickým postižením jater, kdy po neoadjuvantní léčbě režimem FU/FA/oxaliplatinu 77 pacientů (50%) bylo indikováno k resekci, u 58 pacientů byla provedena makroskopicky kompletní resekce metastázy, při mediánu sledování 7 let 50% pacientů žije (22,23).

Irinotekan, inhibitor topoizomerase I, prokázal protinádorovou účinnost v 1. i 2. linii léčby metastatického onemocnění. V monoterapii jako chemoterapie 2. řady u pacientů rezistentních na 5-FU prokázal v dávkování 125mg/m² v týdenním podání RR: 14,1%, s mediánem přežití 9,9 měsíců. Cunningham u pacientů refrakterních na podání 5-FU srovnával irinotekan jako salvage režim v dávce 300 až 350 mg/m² každé 3 týdny se skupinou pouze s podpůrnou léčbou (BSC). Při mediánu sledování 13 měsíců bylo zaznamenáno jednoleté přežití pro léčenou skupinu 36,2% vs 13,8%. Paliativní chemoterapie zlepšovala lokální kontrolu symptomů způsobených nádorovým onemocněním a vedla ke zlepšení kvality života ve srovnání s BSC. Dvě multicentrické studie fáze II (Rougier et al, Cunningham et al.) srovnávaly účinnost irinotekanu v dávce 300-350 mg/m² s kontinuálním podáním 5-FU jako chemoterapie 2. linie. Ve skupině pacientů léčených irinotekaniem byl prokázán statisticky signifikantně delší medián přežití (OS): 10,8 vs 8,5 měsíců, $P = 0,035$ a TTP: 4,2 vs 2,9 měsíců, $P = 0,035$ (24-28). Analýzy dvou randomizovaných klinických studií fáze III srovnávající chemoterapii FU/FA s kombinací FU/FA/IRI v 1. linii léčby pokročilého onemocnění (Saltz et al, Douillard et al.) dokumentovaly vyšší RR, signifikantně zlepšenou kontrolu symptomů, signifikantně lepší TTP a OS pro kombinaci s irinotekaniem. (TTP: $P < 0,001$; OS: $P < 0,009$). Na základě těchto výsledků by měla být tato kombinace zvažována jako nový standard pro 1. linii léčby metastatického onemocnění (29-30).

Poslední desetiletí tak zaznamenalo výrazný pokrok v léčbě kolorektálního karcinomu zavedením nových cytostatik a kombinovaných režimů. Na nejdůležitější otázku, komu indikovat v 1. linii léčby metastatického onemocnění monoterapii a komu „efektivnější“ kombinovanou terapii, se snažila najít odpověď retrospektivní analýza studií fáze III. Ta definovala podskupinu pacientů, kteří by mohli profitovat z kombinované léčby bez rizika závažné toxicity. Mezi tyto prediktivní faktory pro TTP a OS patří: věk < 65 let, performance status 0, normální hladina LDH a bilirubinu, normální počet leukocytů, hemoglobin ≥ 11 g/dl, pacienti bez předchozí adjuvantní léčby a pacienti pouze s jedním metastatickým orgánovým postižením. U zbylé skupiny pacientů se jeví sekvenční monoterapie stejně efektivní a lépe tolerovaná než kombinovaná léčba.

CÍL PRÁCE A METODIKA

Primárním cílem naší práce je vyhodnocení efektivity režimu (RR) raltitrexed (Tomudex) a oxaliplatinu (Eloxatin) u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s progresí onemocnění po paliativní chemoterapii 1. řady 5-FU/FA \pm irinotekan. Sekundárním cílem je zhodnocení celkového přežití, doby do progresu onemocnění a vyhodnocení toxicity režimu.

Z možných chemoterapeutických režimů používaných v 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu používáme na našem pracovišti u pacientů v dobré kondici bez kontraindikací k podání irinotekanu režim FU/FA/irinotekan (FOLFIRI) aplikovaný v dvoutýdenních intervalech nebo jeho modifikaci v týdenní aplikaci-Saltzův režim. Při riziku obstrukčního ileu nebo předchozí horším performance status v pooperačním období zahajujeme léčbu režimem FU/FA Mayo nebo de Gramont. Irinotekan v monoterapii zvažujeme u diseminovaného onemocnění při předpokladu rezistence na 5-FU (zvýšená exprese thymidylát syntázy, relaps onemocnění do šesti měsíců od skončené adjuvantní chemoterapie), dále v případech intolerance 5-FU v adjuvantním podání (závažná toxicita při deficitu dihydroypyrimidin dehydrogenázy, toxoalergická reakce, kardiotoxicita) a u pacientů s anamnézou závažného onemocnění srdce, arytmiemi nebo nestabilní anginou pectoris (31-34). Přehled režimů a dávkovací schémata jsou podrobně uvedena v tabulce č.1.

Tab. č. 1: Cytostatické režimy použité v léčbě kolorektálního karcinomu jako chemoterapie 1. linie před zařazením do protokolu TOMOX.

Cytostatikum	Dávka(mg/m ²)	Aplikační cesta	Dny podání	Opakování cyklu
FU/FA (Mayo) 5-fluorouracil (5-FU) leukovorin (FA)	425 20	i.v. bolus i.v. bolus	1.-5. 1.-5.	interval 4 týdny
FU/FA (de Gramont) 5-fluorouracil (5-FU) leukovorin (FA)	leukovorin 200mg/m ² v 2 hodinové infuzi , následně bolus 5-FU 400mg/m ² a 22 hodinová infuze 5-FU 600mg/m ² , den 1., 2.			interval 2 týdny
FU/FA/IRI-Saltz 5-fluorouracil (5-FU) leukovorin (FA) irinotekan	irinotekan 125mg/m ² v inf. na 60.min / den 1.,8.,15.,22 leukovorin 20mg/m ² i.v. bolus, následně bolus 5-FU 500mg/m ² , den 1., 8., 15., 22			interval 6 týdnů
FOLFIRI 5-fluorouracil (5-FU) leukovorin (FA) irinotekan	irinotekan 180mg/m ² v inf. na 90 min / den 1. leukovorin 200mg/m ² v 2 hodinové infuzi, následně bolus 5-FU 400mg/m ² a 22 hodinová infuze 5-FU 600mg/m ² , den 1., 2.			interval 2 týdny
Irinotekan	350 mg/m ² v inf. na 90.min / den 1.			interval 3 týdny
Irinotekan týdně	125mg/m ² v inf. na 60.min., den 1.,8.,15.,22			interval 6 týdnů

Kritéria pro zařazení pacienta do protokolu klinického hodnocení

- histologicky verifikovaný adenokarcinom kolorekta
- metastatické, neresekabilní stadium onemocnění
- progresse po paliativní chemoterapii 1. řady režimem FU/FA nebo v kombinaci s irinotekanem
- doba od posledního podání chemoterapie minimálně 4 týdny
- věk 18–70 let
- ECOG performance status (PS): 0–2
- minimálně jedna měřitelná léze dle CT vyšetření v předtím neozařované oblasti
- hematologické parametry: neutrofilů $\geq 2 \times 10^9/L$, trombocyty $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobin $\geq 90g/L$
- biochemické parametry: bilirubin ≤ 2 násobek horní hranice normy, transaminasy (AST, ALT) $\leq 2,5$ násobek horní hranice normy, kreatinin v séru $\leq 1,25$ násobek horní hranice normy nebo clearance kreatininu ≥ 65 ml/min.
- předpoklad přežití minimálně 3 měsíce
- předpoklad spolupráce pacienta
- podpis informovaného souhlasu

premedikace byly podávány před každým cyklem nitrožilně setrony a k redukcí neurotoxicity jsme mezi aplikací raltitrexedu a oxaliplatinu aplikovali v krátkodobé infuzi 10% calcium chloratum ve 100ml fyziologického roztoku a 10% magnesium sulphuricum ve 100 ml 5% glukózy (44). Před zařazením a v průběhu studie byly monitorovány základní hematologické a biochemické parametry, terapeutická odpověď byla hodnocena dle RECIST kritérií po 3 cyklech chemoterapie podle dynamiky nádorových markerů, CT a rtg vyšetření. Podrobný přehled vyšetření v průběhu léčby znázorňuje tabulka č. 2. Při abnormální hodnotě kreatininu byla před každým podáním chemoterapie vyšetřována clearance a dávka raltitrexedu snížena dle tabulky č. 3. Při intervalu podání 4 týdnů byla v tomto intervalu podávána i oxaliplatinu bez nutnosti dávkové redukce. Toxicita byla hodnocena podle stupnice National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC). Chemoterapie byla odložena/redukována v případě hematologické, gastrointestinální, renální nebo jiné toxicity jak je uvedeno v tabulce č. 3. Jakmile se jednou provedla redukce dávky, všechny následující dávky byly podány ve sníženém

Vylučující kritéria :

- chemoterapie více než jedním režimem pro pokročilé nebo metastatické onemocnění
- průkazné mozkové metastázy v době zařazení do studie
- aktivní infekce
- nádorová duplicita s výjimkou basaliomu a cervicis uteri in situ
- těhotenství a kojení (pacientky ve fertilním věku bez adekvátní aintikoncepce)
- senzitivní periferní neuropatie \geq grade 1 (NCI-CTC)
- pouze kostní metastázy
- kontraindikace k aplikaci některé z kombinace cytostatik

LÉČBA, HODNOCENÍ TOXICITY A ODPOVĚDI NA LÉČBU

Do léčebného protokolu bylo do května 2003 zařazeno 58 pacientů s metastatickým adenokarcinomem kolorekta s progresí onemocnění v průběhu 1. linie chemoterapie kombinací FU/FA \pm irinotekan.

Terapeutický režim byl podáván ambulantně 1x za tři týdny podle následujícího schématu: raltitrexed 3 mg/m² v 15 minutové infuzi, za 45 minut následovala 2 hodinová infuze oxaliplatinu v dávce 130mg/m². Standardně jako součást antiemetické

Tab. č. 2: Přehled vyšetření před zařazením a v průběhu chemoterapie TOMOX.

den	D1	D7	D14	D21/I	D7	D14	D21/I	D7	D14	D21
TK, TT, P fyzikál.vyšetř.	X			X			X			X
KI, váha	X			X			X			X
neurologické vyšetření	X									X
KO, diff	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
INR	X									X
biochemie*	X									X
jaterní testy**				X			X			
CEA	X									X
RTG plíc	X***									X
CT břicha \pm pánve	X***									X
EKG	X	je-li indikováno								
toxicita				X			X			X
aplikace chemoterapie	X			X			X			X
souběžná léčba	X			X			X			X

* biochemie: urea, kreatinin, Na, K, Cl, glykemie, AST, ALT, bilirubin, GMT, LD, ALP

** jaterní testy: AST, ALT, bilirubin, GMT, LD, ALP

*** provádí se do 4 týdnů před zahájením chemoterapie

Tab. č. 3: Modifikace dávek cytostatik v průběhu chemoterapie TOMOX.

	NCI grade			
	1	2	3	4
Hematologická toxicita				
hemoglobin	100%	100%	100%*	100%*
neutrofily	100%	100%	75%	75%
trombocyty	100%	100%	75%	75%
Gastrointestinální toxicita				
zvracení**	100%	100%	oxaliplatina 75%	oxaliplatina 50%
průjem***	100%	raltitrexed 75% oxaliplatina 100%	raltitrexed 50% oxaliplatina 75%	ukončení léčby
mucositis***	100%	100%	raltitrexed 75%	raltitrexed 50%
Modifikace dávky oxaliplatinu při výskytu neurologické toxicity z původně plánované dávky 130 mg/m²				
Doba trvání				
	den 1-7	> 7 dní	trvajících mezi cykly	
chladem vyvolané dysestesie	100%	100%	100%	
parestesie nebo dysestesie	100%	100%	100 mg/m ²	
parestesie doprovázená dysestesí	100%	100 mg/m ²	ukončení léčby	
parestesie nebo dysestesie s funkčním postižením	100%	100 mg/m ²	ukončení léčby	
Modifikace dávky raltitrexedu při snížené funkci ledvin				
clearance kreatininu	dávka v % ze 3 mg/m ²		interval podání	
> 65 ml/min	plná dávka		3 týdny	
55-65 ml/min	75%		4 týdny	
25-54 ml/min	25%		4 týdny	
< 25 ml/min	nepodává se			

* Po transfuzi ery masy

** Pokud i přes maximální antiemetickou terapii nedojde k úpravě

*** Pokud se i přes redukovanou dávku po dalším cyklu objeví toxicita grade ≥ 3 (průjem nebo mukositida), pacient bude vyřazen ze studie

Tab. č. 4: Charakteristika souboru pacientů.

Celkový počet léčených pacientů	58	
Počet hodnotitelných pacientů	54	
Medián věku	55	(rozmezí 38-72)
Muži	35	
Ženy	19	
<i>Klinický stav dle ECOG</i>		
PS 0	34	
PS 1	20	
<i>Lokalizace primárního tumoru</i>		
Kolon	37	
Rektum	17	
Adjuvantní CHT FU/FA Mayo	17	
<i>1. linie CHT pro metastat. onemocnění</i>		
FU/FA/Irinotekan	31	
FU/FA de Gramont	10	
FU/FA Mayo	3	
Irinotekan	10	
<i>Počet postižených orgánů</i>		
Medián	2	(rozmezí 1-3)
Jednoorgánové postižení	24	
Víceorgánové postižení	30	
<i>Lokalizace metastáz</i>		
Játra	48	
Měkké tkáně	4	
Pľíce	18	
Abdominopelvicke postižení	2	
Kosti	2	

množství. Další cyklus chemoterapie byl odložen maximálně o 15 dní. Léčba pokračovala do progresse onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity. Při opakovaném efektu stabilizace onemocnění (SD) po dvou po sobě následujících hodnoceních byla léčba ukončena.

VÝSLEDKY

Retrospektivní analýza vyhodnocuje efektivitu a toxicitu kombinovaného režimu raltitrexed a oxaliplatina podávaného ve dvou onkologických centrech u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem v období od října 2001 do května 2003. Z 58 pacientů stran účinnosti a tolerance je vyhodnotitelných 54 léčených, 35 mužů a 19 žen, medián věku 55 let (věkové rozmezí 38-72 let). Většina pacientů byla předléčena v 1. linii irinotekanem (75%) podávaným v kombinaci s bolusovým nebo kontinuálním 5-FU/FA režimem nebo aplikovaným v monoterapii při rezistenci na 5-FU. Nejčastějším místem orgánové diseminace v našem souboru bylo metastatické postižení jater (88% pacientů), víceorgánové postižení bylo zaznamenáno u 55% léčených. Podrobnou charakteristiku prezentovaného souboru vystihuje tabulka č. 4. Celkově bylo podáno 271 cyklů chemoterapie, medián 6 (rozmezí 1-10).

Vyhodnocení efektivity a toxicity režimu

☐ Dle zobrazovacích metod a hodnot nádorových markerů po třech cyklech chemoterapie byl dokumentován klinický benefit u 49 pacientů (91%), parciální remise u 14 pacientů (26%) a stabilizace onemocnění u 49 léčených (65%), u 5 pacientů došlo k progresi onemocnění, kompletní remise nebyla zaznamenána. ☐ Při mediánu sledování 8 měsíců žilo 32 pacientů (59%), čas do progresse onemocnění byl 5,9 měsíců.

☐ Tolerance léčby byla velmi dobrá, z nejčastějších nežádoucích účinků se vyskytovala periferní neuropatie prvního a druhého stupně (G1,2: 74%), gastrointestinální toxicita G1,2: 78% a elevace transamináz G1,2: 48%, 8 pacientů (16%) mělo toxicitu třetího stupně, u jednoho z léčených šlo o kombinaci gastrointestinální toxicity a leukopenie. Toxicita čtvrtého stupně v našem souboru nebyla zaznamenána (tabulka č. 5).

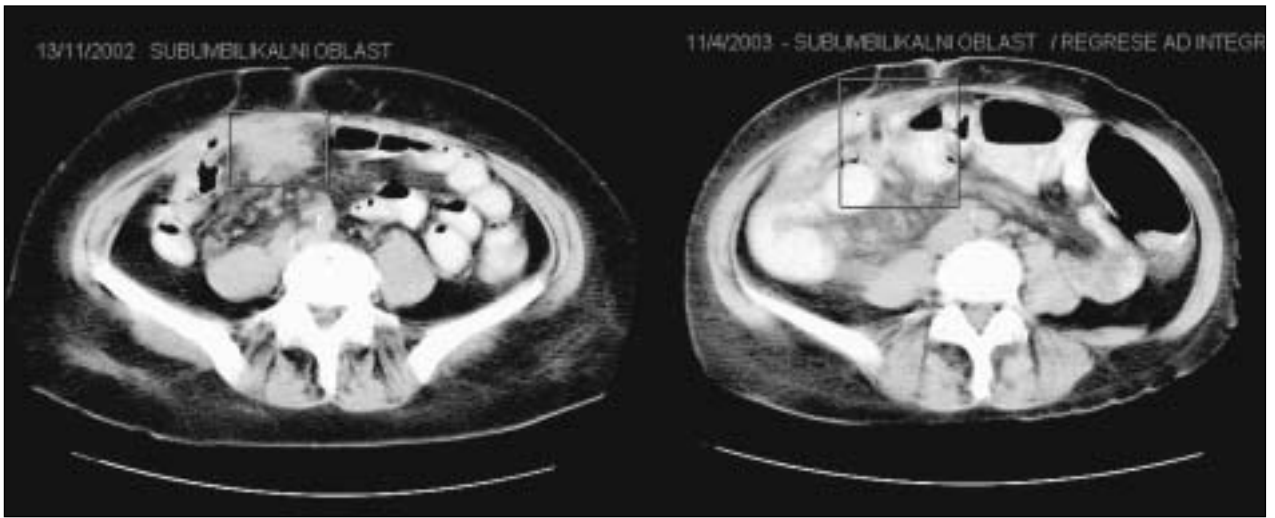
☐ Redukce dávky cytostatik o 25% byla indikována u 8 pacientů (15%).

☐ Hospitalizace v souvislosti s nežádoucími účinky léčby byla nutná u jednoho pacienta (2%) s masivním metastatickým roz-

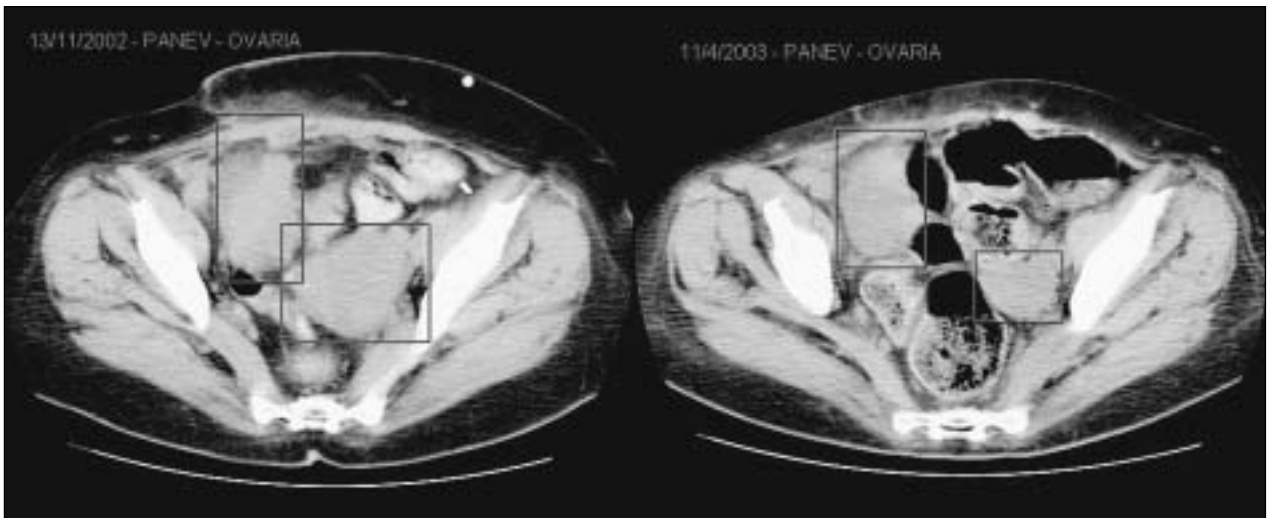
Tab. č. 5: Vyhodnocení toxicity režimu.

Toxicita	G1 n/%	G2 n/%	G3 n/%	G4 n/%
Leukopenie	8/15%	2/4%	2/4%	—
Granulocytopenie	9/17%	2/4%	1/2%	—
Trombocytopenie	7/13%	3/6%	—	—
Periferní neuropatie	33/61%	7/13%	1/2%	—
Průjem	2/4%	1/2%	—	—
Nausea/emesis	23/43%	19/35%	3/6%	—
Stomatitis	1/2%	—	—	—
Hepatotoxicita	15/28%	11/20%	2/4%	—

Obr. č. 1: CT vyšetření břicha a pánve před zahájením léčby a po pěti cyklech chemoterapie TOMOX. Implantační metastáza subumbilikální krajíně, po léčbě konstatována regrese ad integrum.



Obr. č. 2: CT vyšetření břicha a pánve před zahájením léčby a po pěti cyklech chemoterapie TOMOX. Paramediálně vpravo při přední stěně břišní tumorózní infiltrát velikosti cca 46mm, na něj navazující v pánvi solidní poměrně ohraničený infiltrát velikosti 80x50x80mm, po léčbě regrese obou infiltrátů o více než 65%.



sevem v dutině břišní po čtvrté a páté aplikaci cytostatik pro opožděnou a protražovanou nauzeu a vomitus G3. Paliativní chemoterapie byla vzhledem k horší toleranci a pro váhový úbytek ukončena po pěti cyklech s dosažením parciální remise, výrazným poklesem nádorových markerů a ústupem algického syndromu (obr. č.1, 2).

DISKUSE

Kolorektální karcinom je nejčastějším nádorovým onemocněním digestivního traktu a závažným celospolečenským problémem v České republice. Přínos adjuvantní chemoterapie pro kurativní resekci KRK klinického stadia III je jasně demonstrován výsledky randomizovaných klinických studií. Standardním doporučením je 6 cyklů chemoterapie 5-FU/FA - Mayo protokol. V případě zvažované paliativní chemoterapie ovlivňuje volbu nejvhodnějšího léčebného schématu i výsledek léčby celá řada faktorů, které je nutné citlivě posoudit. Je to celkový stav a věk pacienta, interkurence, hematologické a biochemické parametry, stupeň funkčního postižení jater a ledvin, počet, velikost a lokalizace metastatických ložisek, předchozí chemoterapie a odpověď nádoru na ni, tolerance cytostatické léčby, dynamika onemocnění, stupeň diferenciací nádoru, proliferativní aktivita, angiogeneze, ploedita, ale

i nové poznatky o molekulárních prediktivních faktorech a odpovědi nádoru na terapii.

Metaanalýza studií jednoznačně prokazuje benefit paliativní chemoterapie u pacientů s metastatickým onemocněním KRK. Zlepšuje medián přežití a kvalitu života pacientů. Přidání irinotekanu k FU/FA režimu (FOLFIRI) nebo oxaliplatinu (FOLFOX) zvyšuje procento léčebných odpovědí a zlepšuje přežití. V případě dobré léčebné odpovědi u pacientů s izolovaným metastatickým postižením jater dovoluje nezřídka druhotnou resekci jako součást multidisciplinárního léčebného přístupu. Na základě povzbudivých výsledků randomizovaných klinických studií fáze III by měla být v současnosti kombinovaná léčba zvažována jako nový standard pro 1. linii léčby metastatického onemocnění. Současné studie usilují o definování optimální léčebné strategie u pacientů s progresí onemocnění po 1. linii chemoterapie s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta, toxickému profilu cytostatik a jejich cytotoxickému účinku. Tournigand v GERCOR studii fáze III srovnává účinnost, čas do progresu, celkové přežití a toxicitu kombinovaného režimu FOLFIRI v 1. linii léčby metastatického KRK následovaného kombinací FOLFOX v případě zaznamenané progresu onemocnění (rameno A) versus FOLFOX se sekvenčním podáním režimu FOLFIRI v 2. linii (rameno B). Terapeutický režim

Tab. č. 6: Přehled publikovaných studií fáze II kombinace raltitrexed/oxaliplatinu v 1. a 2. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu.

studie fáze I,II	N pac	terapeutický režim	RR	TTP měsíce	MOS měsíce	neutropenie G3, 4	nehematologická toxicita G3, 4
1.linie Cascinu (ref. 35)	58	raltitrexed: 3 mg/m ² den 1 oxaliplatinu: 100 mg/m ² den 1 int.3 týdny	50%	6,5	>9	17%	prům: 7% neurotoxicita: 10% ↑ transamináz: 17%
1., 2. linie Martoni (ref. 36)	46	raltitrexed: 3 mg/m ² den 1 oxaliplatinu: 130 mg/m ² den 1 int.3 týdny	16%	5	nedosažen ^X	neudáno ^X	prům: neudáno neurotoxicita: 16% ↑ transamináz: 24%
1. linie Neri (ref. 37)	37	raltitrexed: 3 mg/m ² den 1 oxaliplatinu: 130 mg/m ² den 1 int.3 týdny	43%	10,3	X	X	prům: X neurotoxicita: X ↑ transamináz: X
1. linie Seitz (ref. 38)	66	raltitrexed: 3 mg/m ² den 1 oxaliplatinu: 130 mg/m ² den 1 int.3 týdny	54%	6,2	14,6	30%	prům: 17% neurotoxicita: X ↑ transamináz: 34%
1. linie Doillard (ref. 39)	63	raltitrexed: 3 mg/m ² den 1 oxaliplatinu: 130 mg/m ² den 1 int.3 týdny	62%	6,3	X	16,5%	prům: 9% neurotoxicita: 0% ↑ transamináz: X
2. linie Cutsem (ref. 40,41)	50	raltitrexed: 3 mg/m ² den 1 oxaliplatinu: 130 mg/m ² den 1 int.3 týdny	16%	4,6	7,1	7,4%	prům: 12% neurotoxicita: 6% ↑ transamináz: X
2. linie Scheithauer (ref. 42,43)	36	raltitrexed: 3 mg/m ² den 1 oxaliplatinu: 130 mg/m ² den 1 int.3 týdny	33%	6,5	X	22%	prům: 5% neurotoxicita: 10% ↑ transamináz: 5%

FOLFIRI byl následující: irinotekan 180mg/m² v inf. den 1., leukovorin 200mg/m² den 1., následně bolus 5-FU 400mg/m² a 46 hodinová infuze 5-FU v dávce 2,4 - 3g/m², interval 2 týdny. Režim FOLFOX se skládal z podání oxaliplatinu v dávce 100mg/m² den 1. a stejného FU/FA režimu, opět v dvoutýdenním intervalu. Cílem této randomizované studie bylo určit nejlepší sekvenci kombinovaných režimů. Při režimu FOLFIRI bylo zaznamenáno 57,5% léčebných odpovědí a čas do progresu onemocnění 8,4 měsíců versus 56% RR a TTP 8,9 měsíců při režimu FOLFOX. V 2. linii léčby byl v ramenu A RR 21% a v ramenu B 7%. Toxicita G3,4 u režimu FOLFOX versus FOLFIRI byla následující: neutropenie 17% / 34%, febrilní neutropenie: 0% / 2%, prům: 4% / 8%, vomitus: 6% / 3%, neuropatie 17% / 8%, alopecie 10% / 15%. Na základě těchto výsledků se stran léčebné účinnosti i bezpečnostního profilu jeví výhodnější podání kombinovaného režimu FOLFIRI v 1. linii léčby (43).

Raltitrexed a oxaliplatinu jsou dvě účinná cytostatika v léčbě metastatického karcinomu kolorekta. Tato cytostatika nemají zkříženou rezistenci, mají rozdílný mechanismus protiná-

dorového účinku, přijatelný toxický profil a jsou vhodná pro ambulantní léčbu. Na základě těchto skutečností a in vitro studií prokazujících aditivní účinek zmíněných cytostatik jsme navrhli kombinaci těchto látek u pacientů s metastatickým karcinomem kolorekta, kteří byli v 1. linii léčby předléčení chemoterapií 5-FU/FA ± irinotekan. Přehled dosud publikovaných studií kombinace raltitrexed a oxaliplatinu („TOMOX“) je podrobně rozebrán v tabulce č. 6. Tato kombinace v 1. linii prokázala vysokou protinádorovou účinnost pohybující se v rozmezí 43-62%. Dosud byly publikovány jen dvě studie fáze II v 2. linii léčby KRK. Cutsem v souboru 50 pacientů zaznamenal 16% léčebných odpovědí, z toho 6 pacientů s progresí onemocnění v průběhu adjuvantní 5-FU/FA chemoterapie dostalo režim TOMOX v 1. linii (40). Výrazně vyšší procento léčebných odpovědí dosáhl Scheithauer u 36 léčených. Publikuje 33% odpovědí, stabilizace onemocnění byla dokumentována u dalších 47,2% pacientů. Příznivější výsledky jsou zřejmě ovlivněny předchozí léčbou. V 1. linii léčby bylo 17 pacientů léčeno bolusovým 5-FU/FA režimem, 6 pacientů kontinuálním 5-FU/FA režimem a 2 pacienti byli léčeni regionální intrahepatální 5-FU chemoterapií. Pouze 11 pacientů (33%) bylo v 1. linii předléčeno chemoterapií 5-FU/FA/irinotekan (41,42). V našem souboru bylo chemoterapií 5-FU/FA/irinotekan v 1. linii předléčeno 75% pacientů, z toho u 55% se jednalo o víceorganové metastatické postižení. Z tohoto pohledu dosažení parciální remise u 14 pacientů (26%) a stabilizace onemocnění u 49 léčených (65%) lze považovat za povzbudivé výsledky.

ZÁVĚR

Dokumentovaný klinický benefit u 49 pacientů (91%), příznivý bezpečnostní profil (kumulativní toxicita G3,4: 18%), ambulantní léčba bez nutnosti centrálního žilního katetru, jež běžně vyžaduje aplikace kontinuálního 5-FU v režimu FOLFOX, činí tuto kombinaci atraktivní pro léčbu metastatického kolorektálního karcinomu u pacientů předléčených chemoterapií 5-FU/FA ± irinotekan (45).

Literatura

- Kelsen, DP., et al. Gastrointestinal oncology: principles and practice. Lippincott Williams and Wilkins, 2002, p. 666.
- Poon, MA., O'Connell, MJ., Moertel, CG., et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol., 1989, vol. 7, p.1407.

- O'Connell, MJ. A Phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer: A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group Study. Cancer, 1989, vol. 63, p.1026.
- Rustum, YM., Cao, S., Zhang, Z. Rationale for treatment design: biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin. Cancer J Sci Am., 1998, vol. 4, p. 12.
- Project ACCM. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with

- advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project*. *J Clin Oncol.*, 1992, vol. 10, p. 896.
6. Petrelli, N., Douglass, H.O., Jr., Herrera, L., et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol.*, 1989, vol. 7, p. 1419.
 7. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.*, 1998, vol. 16, p. 301.
 8. de Gramont, A., Bosset, J.F., Milan, C., et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol.*, 1997, vol. 15, p. 808.
 9. Cunningham, D., Zalcberg, J. R., Rath, U., et al. Final results of a randomized trial comparing „Tomudex“ (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Tomudex Colorectal Cancer Study Group*. *Ann Oncol.*, 1996, vol. 7, p. 961.
 10. Cocconi, G., Cunningham, D., van Cutsem, E., et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Tomudex Colorectal Cancer Study Group*. *J Clin Oncol.*, 1998, vol. 16, p. 2943.
 11. Pazdur, R., Vincent, M., Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU + LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of a randomized, multicenter, North American trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 1997, A801(abstr.).
 12. Cox, J.V., Pazdur, R., Thibault, A., et al. A phase III trial of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 1999, vol. 18, p. 265a, (abstract 1016).
 13. Twelves, C., Harper, P., Van Cutsem, E., et al. A phase III trial (Sol4796) of Xeloda (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 1999, vol. 18, p. 263a (abstract 1010).
 14. Diaz-Rubio, E., Sastre, J., Zaniboni, A., et al. Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: A phase II multicentric study. *Ann Oncol.*, 1998, vol. 9, p. 105-108.
 15. Machover, D., Diaz-Rubio, E., de Gramont, A., et al. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (LOHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol.*, 1996, vol. 7, no. 1, p. 95-98.
 16. Becouarn, Y., Rougier, P. Clinical efficacy of oxaliplatin monotherapy: Phase II trials in advanced colorectal cancer. *Semin Oncol.*, 1998, vol. 25, no. 2, suppl 2, p. 23-31.
 17. André, T., Bensmaine, M.A., Louvet, C., et al. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol.*, vol. 17, no. 11, p. 3560-3568.
 18. Lévi, F., Zidani, R., Misset, J.L. Randomized multicenter trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 1997, vol. 350, no. 9079, p. 681-686.
 19. Levi, F.A., Zidani, R., Vannetzel, J.M., et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy by oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal metastasis: A randomized multiinstitutional trial. *J Natl Cancer Inst.*, 1994, vol. 86, no. 21, p. 1608-1617.
 20. Giacchetti, S., Perpoint, B., Zidani, R., et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.*, 2000, vol. 18, p. 136-147.
 21. de Gramont, A., Figer, A., Seymour, M., et al. Leucovorin and fluorouracil, with or without oxaliplatin, as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.*, 2000, vol. 18, no. 16, p. 2938-2947.
 22. Bismuth, H., Adam, R. Reduction of nonresectable liver metastasis from colorectal cancer after oxaliplatin chemotherapy. *Semin Oncol.*, 1998, vol. 25 no. 2, suppl. 5, p. 40-46.
 23. Giacchetti, S., Itzhaki, M., Gruia, G., et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol.*, 1999, vol. 10, p. 663-669.
 24. Cunningham, D., Pyrhönen, S., James, R.D., et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care vs supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 1998, vol. 352, no. 9138, p. 1413-1418.
 25. 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*, 1998, vol. 352, p. 1407.
 26. Douillard, J.Y., Cunningham, D., Roth, A.D., et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan (IRI)+5FU/folinic acid (FA) to the same schedule of 5FU/FA in patients with metastatic colorectal cancer as front line chemotherapy. *Proc ASCO*, 18, 1995, p. 233 (Abstr. 899).
 27. Van Cutsem, E., Rougier, Ph., Droz, J.P. et al. Clinical benefit of irinotecan (CPT-11) in metastatic colorectal cancer (CRC) resistant to 5FU. *Proc ASCO*, 16, 1997, (Abstr. 950).
 28. Saltz, L.B., Locker, P.K., Pirodda, N., et al. Weekly irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV) and fluorouracil (5-FU) is superior to daily x5 LV/FU in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 1999, vol. 18, p. 233a, (abstract 898).
 29. Douillard, J.Y., Cunningham, D., Roth, A.D., et al. A randomized phase III trial comparing irinotecan plus 5-FU/folinic acid to the same schedule of 5-FU/FA in patients with metastatic colorectal cancer as front-line chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 1999, vol. 18, p. 233a, (abstract 899).
 30. Saltz, L.B., Douillard, J., Pirodda, N., et al. Combined analysis of two phase III randomized trials comparing Irinotecan, fluorouracil (F), Leucovorin (L) vs F alone as first-line therapy of previously untreated metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 2000, vol. 19, p. 242a, (abstract 938).
 31. Kocáková, I., Špelda, S., Kocák, I., et al. Irinotecan týdně – efektivní a dobře tolerovaná léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu. XXVI. Brněnské onkologické dny, 2002, Edukační sborník, s. 168.
 32. Karásek, P., Němec, J., Kocáková, I. et al. Irinotecan v terapii pokročilého kolorektálního karcinomu. Česká a slovenská gastroenterologie, 1999, roč. 53, supplementum, s. 95. Abstr.
 33. Svoboda, M., Žaloudík, J., Vyzula, R., et al. Semikvantitativní stanovení mRNA pro thymidylát syntázu a dihydropyrimidin dehydrogenázu u kolorektálních karcinomů: metodické aspekty a význam vnitřní variability pro určení rezistence na fluoropyrimidinová cytostatika. *Klinická onkologie*, 2002, roč. 15, s. 72-75.
 34. Němec, J., Bednářik, O., Kocáková, I. Chemotherapy with continual 5-FU modulated by leucovorin in the palliative treatment of colon cancer metastatic to the liver. *EORTC-FFCD Joint Meeting*, Paris, June 23-26, abstract book, p.139.
 35. Cascinu, S., Graziano, F., Ferrau, F., et al. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD) *Ann Oncol.*, 2002, vol. 13, no. 5, p. 716-20.
 36. Martoni, A., Mini, E., Pinto, C., et al. Oxaliplatin plus raltitrexed in the treatment of patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. *Anticancer Res.*, 2003, vol. 23, no. 1B, p. 687-91.
 37. Neri, B., Doni, L., Fulignati, C., et al. Raltitrexed plus oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal carcinoma: a multicentric phase II trial. *Anticancer Drugs*, 2002, vol. 13, no. 7, p. 719-24.
 38. Seitz, J.F., Bennouna, J., Paillet, B., et al. Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed and oxaliplatin in non pre-treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.*, 2002, vol. 13, p. 072-9.
 39. Douillard, J., Michel, P., Gamelin, E., et al. Raltitrexed (Tomudex) plus oxaliplatin: An active combination for first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 2000, abstr. no 971.
 40. Cutsem, E., Laethem, J.L., Dirix, L., et al. Phase II study of raltitrexed in combination with oxaliplatin as second line treatment in refractory advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer.*, 2001, vol. 37, suppl 6, p. 273 (Abstr 1008).
 41. Scheithauer, W., Kornek, G.V., Ulrich-Pur, H., et al. Oxaliplatin plus raltitrexed in patients with advanced colorectal carcinoma: Results of a phase I-II trial. *Cancer*, 2001, p. 1264-1271.
 42. Scheithauer, W., Kornek, G.V., Schuell, B., et al. Oxaliplatin plus raltitrexed in patients with advanced colorectal cancer failing fluoropyrimidine/leucovorin-based. *Ann Oncol.*, 2001, vol. 12, p. 709-714.
 43. Tournigand, C., Louvet, C., Quinaux, E., et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (MCRC): final results of a phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 2001, vol. 20, p. 124a.
 44. Gamelin, E., Gamelin, L., Delva, R., et al. Prevention of oxaliplatin peripheral sensory neuropathy by Ca+ gluconate/mg+ chloride infusions: a retrospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 2002, vol. 21, p. 624a.
 45. Kocáková, I., Vyzula, R., Demlova, R., et al. Combined chemotherapy raltitrexed and oxaliplatin as second line treatment of metastatic colorectal cancer. Fifth international congress: Perspective in colorectal cancer (PICC 2003), Proceeding book, p. 123, poster 058.