

RALTITREXED V LÉČBĚ POKROČILÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

THE ROLE OF RALTITREXED IN THE TREATMENT OF ADVANCED COLORECTAL CARCINOMA

FÍNEK J.

ODDĚLENÍ ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE FAKULTNÍ NEMOCNICE V PLZNI

Souhrn: Ve vyspělých zemích představuje kolorektální karcinom třetí nejčastější malignitu u mužů po nádorech plic a prostaty, u žen je na druhém místě po nádorech prsu. Je prokázáno, že nemocní s pokročilým kolorektálním karcinomem profitují z podání chemoterapie. Raltitrexed představuje alternativu ke standardnímu 5-fluorouracilu jako prvoliniové léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu s výhodou krátkodobé intravenózní infuze, v třítydenním režimu, se zvládnutelnou toxicitou. Studie III. fáze prokázaly, že objektivní odpověď je srovnatelná pro monoterapii raltitrexedem a režimy 5-fluorouracil/leukovorin. Raltitrexed je velice nadějným preparátem pro kombinační léčbu.

Klíčová slova: pokročilý kolorektální karcinom, chemoterapie, thymidilát syntetáza, léčebná odpověď, toxicita

Summary: In developed countries, colorectal cancer is the third most common cancer, after lung and prostate cancer in men, and second after breast cancer in women. It is recognized that chemotherapy offers benefits for patients with advanced colorectal carcinoma. Raltitrexed is an alternative to standard 5-fluorouracil for the first line chemotherapy of advanced colorectal carcinoma with the advantage of a short intravenous infusion administration in 3 weekly schedule with manageable toxicity profile. Phase III studies have demonstrated that objective response rates are comparable for raltitrexed monotherapy and 5-FU/leucovorin regimens. Raltitrexed is a potentially attractive agent for use in combination therapy.

Key words: Advanced Colorectal Carcinoma, Chemotherapy, Thymidilate Synthetase, Response Rate, Toxicity

Ve vyspělých průmyslových zemích je u mužů kolorektální karcinom po plicních nádorech a nádorech prostaty třetím nejčastějším maligním onemocněním, u žen je na druhém místě po karcinomu prsu. V roce 1990 bylo v Evropě hlášeno přibližně 170 000 nových případů a přes 90 000 úmrtí.[3] V České republice podle údajů ÚZIS v roce 1996 onemocnělo zhoubným novotvarem tlustého střeva 1832 mužů a 1796 žen, zhoubným novotvarem konečníku, rektosigmoideálního spojení a řiti 1 780 mužů a 1 159 žen. Incidence obou těchto novotvarů byla u mužů 72,0 a 55,2 u žen, její růst není ale již tak vysoký, jako byl na počátku 90 let.[1] Histologicky se jedná v 95 % o adenokarcinomy s různým stupněm diferenciací, které se šíří zprvu lokálně a lymfatickou cestou, teprve později zakládají žilní cestou vzdálené metastázy.

Randomizované studie - chemoterapie versus best supportive care, prokázaly účelnost podání chemoterapie u pokročilého kolorektálního karcinomu.[8] Také prokázaly, že asymptomatické nemocní s kolorektálním karcinomem žijí déle a s vyšší kvalitou života, je-li chemoterapie nasazena ihned po diagnóze onemocnění proti těm, kteří jsou léčeni až po nástupu symptomů.[6] Standardním léčebným postupem v adjuvantní léčbě kolorektálního ca je kombinace 5-fluorouracilu (5-FU) a leukovorinu (Mayo režim) po dobu 6 měsíců v bolusovém podání. Pro pokročilý kolorektální karcinom se používá kombinace bolusu a kontinuálního podání 5-fluorouracilu (5-FU) modulovaného leukovorinem (De Gramontův režim), či kontinuální infuze 5-FU po několik týdnů až měsíců (Lokichův režim), či kombinace leukovorinu, 5-FU s irinotekanem.

Efekt protinádorové chemoterapie u pokročilého kolorektálního karcinomu je vždy paliativní, ovšem může

přinášet účinnou úlevu od symptomů a prodlužovat přežití nemocných.

Raltitrexed (Tomudex®) je nové cytostatikum v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu. Je specifickým inhibitorem thymidilát syntetázy, který se váže na její folátovou stranu. Raltitrexed je in vitro aktivně transportován do buněk a tam rychle metabolizován na polyglutamáty. Tyto metabolity jsou silnějšími inhibitory thymidilát syntetázy než vlastní raltitrexed. V buňce jsou retinovány déle než 24 hodin, což se projeví v mnohonásobně zesíleném účinku na thymidilát syntetázu. [4]

Jinými antimetabolity je thymidilát syntetáza inhibována pouze zprostředkovaně, 5-FU, který působí jiným mechanismem než raltitrexed, účinkuje přes metabolit FdUMP (5-fluoro-2-deoxyuridin-5-monofosfát), který se váže na uridinovou část thymidilát syntetázy.

Dávkování:

Raltitrexed se podává jednou za 3 týdny v 15minutové infuzi v dávce 3 mg/m².

Tím je předurčen k ambulantnímu podání.

Raltitrexed fáze III klinického zkoušení u kolorektálního karcinomu, (komparativní) studie srovnání se standardním FUFA režimem.

Celý program studií III. fáze se sestával ze tří velkých, randomizovaných, open label, multicentrických studií.[2] Tyto studie zahrnovaly srovnání účinku raltitrexedu v dávce 3 mg/m² i. v. každé 3 týdny se dvěma standardními léčebnými schématy:

- a) 5-FU a nízkodávkovaný leukovorin - „Mayo” režim
- b) 5-FU s vysokodávkovaným leukovorinem - „Machover” režim. Všechny studie dospěly k minimální době sledování,

pro bezpečnost léčby 9 měsíců a 12 měsíců pro sledování přežití nemocných.

Dávkování cytostatik ve zmíněných studiích:

Raltitrexed: 3 mg/m² každé tři týdny

Mayo režim: 5-FU 425 mg/m² plus leukovorin 20mg/m² po 5 dnů v týdnech 0, 4 a 8, dále každých 5 týdnů

Machover režim: 5-FU 400 mg/m² plus leukovorin 200 mg/m² po 5 dnů, každé 4 týdny

Ve studii číslo 3 (tabulka 1) bylo raltitrexedem léčeno 222 nemocných versus 212 nemocných léčených Mayo režimem, ve studii číslo 10 (tabulka 1) bylo léčeno 217 nemocných raltitrexedem proti 200 nemocných léčených Mayo režimem (v této skupině byl původně zahrnut raltitrexed v dávce 4mg/m², tato dávka byla změněna na 3 mg/m² pro neočekávanou toxicitu) a nakonec ve studii číslo 12 (tabulka 1) raltitrexed versus Machover režim bylo léčeno 245 nemocných raltitrexedem a 244 kombinací 5-FU a vysoce dávkovaného leukovorinu. Celkem bylo léčeno

Dosažené odpovědi ve fázi III klinického zkoušení raltitrexedu v jednotlivých léčebných ramenech

Číslo studie	Léčba	Objektivní odpověď (%)	P
3	raltitrexed 5-FU a low dose LV 2	19	0.48
		17	
10	raltitrexed 5-FU a low dose LV	14	0.60
		15	
12	raltitrexed 5-FU a high dose LV	19	0.90
		18	

raltitrexedem 684 nemocných.

Výsledky III fáze klinického zkoušení raltitrexedu versus 5-FU a leukovorin jsou následující:

Objektivní odpovědi bylo dosaženo ve skupině léčené raltitrexedem od 14 % do 19 %, což je shodné s dosaženou odpovědí 18 % 5-FU s níže dávkovaným či vysokodávkovaným leukovorinem (LV). Kompletní odpovědi bylo dosaženo u 1 % až 4 % nemocných a částečné odpovědi ve 12 % až 16 % nemocných v obou ramenech.

Následující data ukazují, že raltitrexed je stejně účinný jako kombinace 5-FU a leukovorin, měřeno objektivní odpovědí. [5] [7] [9]

Medián přežití se pohyboval od 9,7 do 10,9 měsíců u nemocných ve studii s raltitrexedem, a od 10,2 do 12,7 měsíců u nemocných léčených 5-FU a LV. Studie srovnávající toxicitu režimů na bázi 5-FU a LV s raltitrexedem ukázaly, že počet toxických reakcí WHO III a IV byl ve skupině s 5-FU a LV vyšší. Více nemocných ve skupině s raltitrexedem bylo léčeno bez časového posunu cyklů a bez nutnosti redukovat dávku.

Podání raltitrexedu bylo spojeno s nižším výskytem závažné (WHO III a IV) mukozitidy proti 5-FU + LV režimům, s nižší incidencí leukopenie stejné závažnosti. Ve všech třech jmenovaných studiích nebylo signifikantního rozdílu ve výskytu diarehy stupně III a IV dle WHO. Ve dvou ze třech studií byla léčba raltitrexedem spojená s vyšší incidencí vzrůstu jaterních transamináz stupně WHO III a IV, než v kombinacích 5-FU + LV. Anémie byla častější v jedné studii s raltitrexedem. Všechny studie prokázaly bez rozdílu stejný paliativní efekt, tedy zlepšení stavu výkonnosti a váhy nemocného.

Závěr těchto studií říká, že raltitrexed prokázal jasnou aktivitu v monoterapii u pokročilého kolorektálního karcinomu, s nízkou a terapeuticky zvládnutelnou toxicitou. Zkušenosti s proběhlými studiemi (PETACC-1) ukazují, že zvláště u starších nemocných se sníženou funkcí ledvin se mohou objevit závažné hematologické komplikace (febrilní neutropenie). Proto vyšetření sérového kreatininu je jednou ze základních podmínek bezpečného podávání preparátu.

Zkušenosti s kombinací léčbou byly zatím získány v první a druhé fázi klinického zkoušení. Zatím se velice nadějně se jeví kombinace s oxaliplatinou, kde u chemonaivních nemocných jsou údaje o 59,3 % celkové odpovědi, či kombinace raltitrexedu s irinotekanem, kde je u silně předléčených nemocných celková odpověď 20 %. Dále se zkoušejí kombinace raltitrexedu s 5-fluorouracilem jak ve formě bolusu, tak 24hodinové infuzní léčbě, kombinace s karmofurem (orální derivát 5-FU) a tegafur-uracilem (UFT). V České republice se připravuje registrace raltitrexedu pro chemoterapii pokročilého kolorektálního karcinomu v monoterapii. Dle uvedených studií je stejně účinný jako kombinací režimy 5-FU a leukovorin. Tolerance je zřetelně vyšší, než u jinak ze zkušeností málo toxického schématu FU-FA, když má prokazatelně nižší procento mukozitid a leukopenií.

Raltitrexed je zejména určen pro nemocné s pokročilým kolorektálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu, kteří budou tímto jednoduchým schématem léčeni ambulantně. Je však již dnes jasné, že jeho budoucí uplatnění je v kombinací léčbě.

Literatura

1. Aktuální informace ÚZIS 29/98, 15. 6. 1998.
2. Cunningham D., Zalceberg J. R., Rath U.: Final results of randomised trial comparing Tomudex (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. Ann Oncol 7, 1996, 961-965.
3. Esteve J., Kricer A., Ferlay J., Parkin D. M.: Facts and figures of cancer in the European Community. International Agency for Research on Cancer 1993.
4. Klener P.: Protinádorová chemoterapie, Galén 1996, 286-287.
5. Kocha W.: 5-Fluorouracil (5-FU) plus interferon alfa 2a (Roferon) vs 5FU plus leucovorin (LV) in metastatic colorectal cancer. Results of multicenter, multinational Phase III study (Meeting abstract). Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 12, 1993, 97.
6. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 10, 1992, 904-911.
7. Scheithauer W., Depisch D., Kornek G.: Randomised comparison of fluorouracil and leucovorin therapy versus fluorouracil, leucovorin, and cisplatin therapy in patients with advanced colorectal cancer. Cancer 73, 1994, 1562-1568.
8. Scheithauer W., Rosen H., Kornek G. V., Sebesta C., Depisch D.: Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer Br Med J 306, 1993, 752 - 755.
9. Valsecchi R., Labianca R., Cascinu S.: High dose (HD) versus low dose (LD) leucovorin (LLV) as a modulator of 5-day 5-fluorouracil (5-FU) in advanced colorectal cancer !ACC: A GISCAD Phase III study (Meeting abstract). Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol 14, 1995, A 457.