

## Priporočila za sistemsko zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke

M. Reberšek, Z. Hlebanja in J. Ocvirk

Metastatski rak debelega črevesa in danke je v večini primerov še vedno neozdravljiva bolezen, vendar pa sta se prognoza in preživetje teh bolnikov močno izboljšala v zadnjih šestih letih. Od srednjega desetmesečnega preživetja, ki smo ga dosegali z zdravljenjem s 5-fluorouracilom, do leta 2001 edinim učinkovitim zdravilom za zdravljenje teh bolnikov, smo prešli na preživetja, daljša od 30 mesecev, kar so omogočila nova zdravila. V zadnjih šestih letih je bilo registriranih pet novih zdravil za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke: citostatiki kapecitabin, irinotekan, oksaliplatin in biološki zdravili cetuksimab in bevacizumab. Kombinirano zdravljenje omogoča boljšo kakovost življenja in daljše remisije, s tem pa tudi daljša celostna preživetja. Uporaba kombinacije citostatikov z biološkimi zdravili vodi še v nadaljnje podaljšanje srednjega preživetja teh bolnikov. Tako zdravljeni bolniki imajo srednje preživetje daljša od 30 mesecev. Takšno zdravljenje v kombinaciji z operacijo pljučnih ali jetrnih zasevkov pa omogoča tudi zazdravitve.

Pri bolnikih se za zdravljenje po navadi odločamo individualno, odvisno od lege, velikosti in lokalizacije primarnega tumorja, števila in lokalizacije zasevkov, bolnikovih zmogljivosti in sočasnih bolezni. Pri velikih tumorjih, ki ožijo svetlino črevesa, ali tumorjih, ki krvavijo, priporočamo kirurško odstranitev tumorja debelega črevesa ali danke ali pa predoperativno obsevanje in nato odstranitev tumorja danke. Pri bolnikih z enim zasevkom v jetrih ali pljučih priporočamo operacijo, pri bolnikih z več zasevki v enem ali več organih pa sistemsko zdravljenje, če bolnikovo klinično stanje to dopušča. Po sistemskem zdravljenju vedno pretehtamo možnost operacije zasevkov.

Standardno zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke vključuje zdravljenje s citostatiki in biološkimi zdravili. Med citostatiki uporabljamo fluoropirimidina (5-FU, kapecitabin), irinotekan in oksaliplatin v različnih shemah (FOLFIRI, FOLFOX, XELIRI, XELOX) v kombinaciji z biološkima zdraviloma (cetuksimab, bevacizumab).

Tako FOLFIRI kot FOLFOX sta enako učinkoviti shemi, kar so pokazale randomizirane raziskave, v katerih so neposredno primerjali obe zdravljenji. Če ju uporabimo kot prvo zdravljenje metastatske bolezni, daje FOLFIRI odgovore v 56 % in FOLFOX v 54 % (1–8). Tudi preživetje je primerljivo, tako da sta oba dvojčka enako priporočljiva v zdravljenju prvega in drugega reda. Oba načina zdravljenja imata tudi primerljivo toksičnost, le da je njen spekter različen. Nevrotoksičnost je značilna za FOLFOX, medtem ko je pri FOLFIRI več diareje in alopecije. Nevrotoksičnost je lahko velika, je kumulativna in se pojavlja v poznejših ciklih zdravljenja s FOLFOX, medtem ko je toksičnost FOLFIRI zgodnja, pojavi se lahko že ob prvem ciklu. Glede na to, da je zdravljenje s

FOLFOX nedavno prešlo v adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke stadija III, se bodo internisti onkologi kmalu srečevali z bolniki z napredovalo boleznijo po adjuvantnem zdravljenju s kemoterapijo po shemi FOLFOX in bo tako FOLFIRI kmalu prva izbira zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in danke v kombinaciji z biološkimi zdravili.

V zadnjih dveh letih je bilo objavljenih več kliničnih raziskav o zdravljenju bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) ali oxaliplatinom (XELOX) (9–36). Pri zdravljenju s kemoterapijo po shemi XELOX je pričakovan objektivni odgovor v prvem zdravljenju v 55 %, pri XELIRI 44 %. Srednji čas do napredovanja bolezni (TTP) je 7,6 meseca (XELOX) in 6,7 meseca (XELIRI), kar je primerljivo s shemama FOLFIRI in FOLFOX. Prav tako imata shemi XELIRI in XELOX pričakovan in obvladljiv toksični profil. Poudarimo naj, da kombinacija s kapecitabinom omogoča ambulantno zdravljenje bolnikov, potrebnih je manj hospitalizacij zaradi zapletov zdravljenja (tromboflebitisi, febrilna nevtropenija), za bolnika so v primerjavi s shemama FOLFOX oziroma FOLFIRI, kjer so aplikacije v 2-tedenskih intervalih in je zato potrebna vstavev podkožne valvule za tridnevno terapijo oziroma tridnevna hospitalizacija, ugodnejši so tudi 3-tedenski intervali med cikli.

### Kemoterapija v kombinaciji z biološkimi zdravili

V Evropi in s tem tudi v Sloveniji sta bili registrirani dve novi biološki zdravili za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke, in sicer cetuksimab junija 2004 in bevacizumab januarja 2005.

Cetuksimab je himerno monoklonalno protitelo, ki se veže na zunajcelični del receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). 60–80 % tumorjev debelega črevesa in danke čezmerno izraža EGFR. Predklinične in klinične raziskave so potrdile učinkovitost cetuksimaba v monoterapiji in v kombinaciji s FOLFIRI pri bolnikih, odpornih proti zdravljenju s FOLFIRI. Klinična raziskava faze III (raziskava BOND) je pokazala izboljšanje preživetje do progresa bolezni bolnikov, zdravljenih s kombinacijo cetuksimaba in FOLFIRI ob odpornosti na FOLFIRI, z odgovorom na zdravljenje v 23 % v 3.–5. liniji zdravljenja s srednjim preživetjem po uvedbi cetuksimaba 8,6 meseca, ob tem pa se toksičnost same kemoterapije ni povečala (37). Neželjeni učinki zdravljenja s cetuksimabom so lahko alergična reakcija in kožne reakcije, vendar so obvladljivi. Ugotovili so, da imajo bolniki s kožno reakcijo II. stopnje večjo možnost odgovora na zdravljenje.

Povečano izražanje žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF) je pomemben spodbujevalec tumorske angiogeneze pri raku debelega črevesa in danke, kakor tudi pri številnih

drugih rakih. Bevacizumab je rekombinantno humanizirano protitelo proti VEGF. Dodatek bevacizumaba kemoterapiji po shemi IFL poveča odgovor na zdravljenje za 10 % s celokupnim odgovorom v 45 % in srednjim preživetjem 20,3 meseca; značilno podaljša preživetje za 5 mesecev, zaradi česar je tovrstno zdravljenje postalo doktrinarno tako v ZDA kakor tudi v Evropi (38). Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju z bevacizumabom so proteinurija, hipertenzija in tromboembolični zapleti.

Kapecitabin je v monoterapiji manj učinkovit kot kombinirano zdravljenje po shemi FOLFIRI ali FOLFOX, saj je pričakovan odgovor v 26 %, srednje celostno preživetje je 12,9 meseca (39, 40). V monoterapiji se uporablja le izjemoma pri bolnikih v slabši splošni kondiciji, zato v prvem redu sistemskega zdravljenja napredovalega raka debelega črevesa in danke priporočamo zdravljenje s kombinirano terapijo po shemi FOLFIRI z bevacizumabom ali FOLFOX z bevacizumabom oziroma XELIRI z bevacizumabom ali XELOX z bevacizumabom.

V juniju 2006 je FDA odobrila zdravljenje z bevacizumabom v kombinaciji s kemoterapijo po shemi FOLFOX oziroma XELOX za prvi in drugi red zdravljenja pri napredovalem raku debelega črevesa in danke (41, 42).

Na Onkološkem inštitutu je bilo v letu 2006 končano vključevanje v prospektivno randomizirano raziskavo faze II z naslovom *5-FU/LV in irinotekan v primerjavi s kombinacijo kapecitabina in irinotekana v prvem zdravljenju metastatske bolezni pri bolnikih s karcinomom debelega črevesa in danke*. Preliminarni, še neobjavljeni rezultati kažejo na primerljivo učinkovitost med obema vrstama zdravljenja ter ugoden toksični profil neželenih učinkov v prid kombinaciji kapecitabina z irinotekanom (XELIRI), kar je v skladu s podatki iz literature. Na podlagi objavljenih mednarodnih raziskav in rezultatov naše raziskave priporočamo, da se lahko tudi kombinaciji XELIRI in XELOX uporabljata za prvo zdravljenje metastatskega karcinoma debelega črevesa in danke ob dodatku bevacizumaba.

### Primarno metastatska bolezen

#### Sinhroni jetrni zasevki

- RESEKTABILNI → kolektomija z limfadenektomijo in hkratno operacijo zasevkov v kombinaciji z radiofrekvenčno ablacijo, nato 6 mesecev sistemskega zdravljenja.
- NERESEKTABILNI → kolektomija za preprečevanje obstrukcije, nato sistemskega zdravljenja ter glede na njegovo učinkovitost po ponovnih zamejitvenih preiskavah odločitev o resektabilnosti.

#### Sinhroni pljučni zasevki

- RESEKTABILEN SOLITARNI ZASEVEK → kolektomija z limfadenektomijo, sledi torakotomija in resekcija pljučnega zasevka, nato 6 mesecev sistemskega zdravljenja.
- ŠTEVILNI PLJUČNI ZASEVKI → kolektomija za preprečevanje obstrukcije, sistemskega zdravljenja: resektabilne → operacija, neresektabilne → sistemskega zdravljenja za napredovalo ali metastatsko bolezen.

#### Peritonealni zasevki

- NEOBSTRUKTIVNA BOLEZEN → resekcija primarnega tumorja črevesa, nato sistemskega zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni.
- GROZEČA OBSTRUKCIJA → resekcija primarnega tumorja črevesa ali kolostomija ali obvod obstruktivnega mesta, nato sistemskega zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni.

### Primarno metastatska bolezen danke

#### Sinhroni zasevki karcinoma danke

- Bolnik s potencialno operabilnimi zasevki karcinoma danke naj bi bil deležen kombiniranega zdravljenja s sistemsko kemoterapijo, z obsevanjem in operacijo tumorja danke in zasevkov. Priporočamo predoperativno kombinirano zdravljenje, ki mu sledita operaciji primarnega tumorja in zasevkov. Možen je tudi drugačen vrstni red zdravljenja, o čemer se odloča na multidisciplinarnem konziliju.

#### Druge oblike metastatskega karcinoma danke

- Bolnike zdravimo enako kot bolnike z metastatskim karcinomom črevesa.

### Sistemskega zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni:

- **PRVI RED ZDRAVLJENJA:** bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in fluoropirimidini ali z oksaliplatinom in fluoropirimidini (FOLFIRI, XELIRI, FOLFOX, XELOX).
- **DRUGI RED ZDRAVLJENJA:** kemoterapija z oksaliplatinom in fluoropirimidini ali cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in fluoropirimidini pri bolnikih po kemoterapiji v kombinaciji z irinotekanom.
- **TRETI RED ZDRAVLJENJA:** cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo z irinotekanom in fluoropirimidini, če ga bolnik še ni prejel v drugem redu zdravljenja oziroma kombinacije, ki jih bolnik še ni prejel.

### MOŽNI NAČINI ZDRAVLJENJA:

Bevacizumab +:

- FOLFIRI
- FOLFOX
- XELOX
- XELIRI
- kapecitabin

Cetuksimab +:

- FOLFIRI
- FOLFOX

### SKLEP

Zadnja leta so nam prinesla številne novosti. V zdravljenju napredovalega metastatskega raka debelega črevesa in danke se je uveljavilo kar pet novih zdravil, katerih kombinirana uporaba omogoča bolnikom učinkovito zdravljenje, dobro kakovost življenja in zazdravitev z daljšim preživetjem z metastatsko boleznijo, v kombinaciji s kirurškim zdravljenjem zasevkov pa lahko tudi ozdravitev.

## Viri

1. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl Med* 2000; 343: 905–914.
2. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl Med* 2005; 352: 476–87.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacicuzumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl Med* 2004; 350: 2335–42.
4. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2005; 10 (4): 250–61.
5. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(1): i18–i19.
6. Kohne C.-H., Folprecht G. Current perspectives in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(4): iv43–iv53.
7. Tabernero J, Salazar R Casado E et al. Targeted therapy in advanced colon cancer: the role of new therapies. *Ann Oncol* 2004; 15(4): iv55–iv62.
8. Goldberg RM. Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005; 10:40–8.
9. Van Cutsem E, Verslype C, Tejpar S. Oral capecitabine: bridging the Atlantic divide in colon cancer treatment. *Semin Oncol* 2005; 32: 43–51.
10. Turnigard C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–37.
11. Koopman M, Antonini NF, Douma J in sod. Randomised study of sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer, an interim safety analysis. A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) phase III study. *Ann Oncol* 2006 Jul 27; [Epub ahead of print].
12. Kocakova I, Spelda S, Kocak I in sod. Phase I/II study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 185 (June 20 Supplement), 2006: 13504.
13. Delord JP, Pierga JY, Dieras V in sod. A phase I clinical and pharmacokinetic study of capecitabine (Xeloda) and irinotecan combination therapy (XELIRI) in patients with metastatic gastrointestinal tumours. *Br J Cancer* 2005; 92: 820–6.
14. Borner MM, Bernhard J, Dietrich D in sod. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 282–8.
15. Rea DW, Nortier JW, Ten Bokkel Huinink WW in sod. A phase I/II and pharmacokinetic study of irinotecan in combination with capecitabine as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1123–32.
16. Cartwright T, Cartwright T, Lopez T in sod. Results of a phase II open-label study of capecitabine in combination with irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 50–6.
17. Patt YZ, Liebmann J, Diamandidis D in sod. Capecitabine (X) plus irinotecan (XELIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (MCRC): Final safety findings from a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3602.
18. Baran R, McKenna E, Patt YZ in sod. Cost-minimization comparison of infusion based FOLFIRI (5-fluorouracil and leucovorin) versus oral based XELIRI (capecitabine and irinotecan) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 3762.
19. Park SH, Bang SM, Cho EK in sod. First-line chemotherapy with irinotecan plus capecitabine for advanced colorectal cancer. *Oncology* 2004;66: 353–357.
20. Jordan K, Kellner O, Kegel T in sod. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4: 46–50.
21. Twelves C. Can capecitabine replace 5-FU/leucovorin in combination with oxaliplatin for the treatment of advanced colorectal cancer? *Oncology (Williston Park)* 2002; 16 (Suppl No 14): 23–6.
22. Gennatas C, Michalaki V, Gennatas S in sod. Capecitabine and Oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 185 (June 20 Supplement), 2006: 13578.
23. Makatsoris T, Kalofonos HP, Aravantinos G in sod. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX): a new first-line option in metastatic colorectal cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35: 103–9.
24. Van Cutsem E, Twelves C, Tabernero J in sod. XELOX: Mature results of a multinational, phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin, an effective 1st line option for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 255. Abstract 1023.
25. Borner MM, Dietrich D, Stupp R in sod. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first- and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1759–66.
26. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M in sod. Randomized 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.
27. Diaz-Rubio E, Evans TR, Tabernero J in sod. Capecitabine (Xeloda) in combination with oxaliplatin: a phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol* 2002; 13: 558–65.
28. Arkenau H, Schmoll H, Kubicka S in sod. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of the safety and efficacy analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 3507.
29. Sastre J, Massuti B, Tabernero JM in sod. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005.
30. Ducreux M, Adenis A, Bennouna J in sod. Phase III, randomized, open-label study of capecitabine (X) plus oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV plus oxaliplatin (FOLFOX-6) first-line treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC): findings from an interim safety analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005.
31. Feliu J, Salud A, Escudero P in sod. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 969–75.

32. Comella P, Natale D, Farris A in sod. Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma: final results of the Southern Italy Cooperative Oncology Group Trial 0108. *Cancer* 2005; 104: 282–9.
33. Twelves CJ, Butts CA, Cassidy J in sod. Capecitabine/Oxaliplatin, a Safe and Active First-Line Regimen for Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Post Hoc Analysis of a Large Phase II Study. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 101–7.
34. Pfeiffer P, Sorbye H, Ehrsson H in sod. Short-time infusion of oxaliplatin in combination with capecitabine (XELOX 30) as second-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2006; 17: 252–8.
35. Pfeiffer P, Hahn P, Jensen HA. Short-time infusion of oxaliplatin (Eloxatin) in combination with capecitabine (Xeloda) in patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 832–6.
36. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (Capecitabine plus Oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2084–91.
37. Cunningham D, Humblet y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–45.
38. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
39. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Brit J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
40. Van Cutsem E, Verslype C, Tejpar S. Oral capecitabine: bridging the Atlantic divide in colon cancer treatment. *Semin oncol* 2005; 32:43–51.
41. Cassidy J et al. XELOX-1/NO16966: a randomised 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs FOLFOX4 + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer (oral presentation). *ESMO* 2006.
42. Cohen MH et al. FDA Drug Approval summary. Bevacizumab plus FOLFOX 4 as Second-Line Treatment of Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2007; 12: 356- 361.