

Novosti v zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke

Janja Ocvirk

Izvleček

Metastatski rak debelega črevesa in danke je v večini primerov še vedno neozdravljiva bolezen, vendar pa sta se prognoza in preživetje teh bolnikov v zadnjih šestih letih močno izboljšala. Od srednjega desetmesečnega preživetja, ki smo ga dosegali z zdravljenjem s 5-fluorouracilom, ki je bilo še pred nekaj leti edino učinkovito zdravilo za zdravljenje teh bolnikov, smo prešli na preživetje, daljše od 20 mesecev, kar so omogočila nova zdravila. V zadnjih šestih letih je bilo registriranih pet novih zdravil za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke: kapecitabin, irinotekan, oksaliplatin, cetuximab, bevacizumab. Kombinirano zdravljenje omogoča boljše kakovost življenja in daljše remisije, s tem pa tudi daljše celokupno preživetje. V kombinaciji z operacijo pljučnih ali jetrnih zasevkov pa tovrstno zdravljenje omogoča tudi ozdravitve.

Uvod

Še pred sedmimi leti je zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke temeljilo na enem samem zdravilu – 5-fluorouracilu (5-FU). Z njim smo dosegali odgovore v okoli 20 % primerov, do napredovanja boleznij je prišlo po 4 mesecih, srednje preživetje bolnikov pa je bilo 10–11 mesecev. V zadnjih šestih letih so se z uvedbo novih vrst zdravljenja te vrednosti podvojile. Sedaj odgovori na prvo zdravljenje metastatske boleznij več kot 45 % bolnikov, do napredovanja boleznij mine v povprečju okoli 8 mesecev in srednja preživetja bolnikov so z uporabo novih citostatikov okoli 20 mesecev, ob dodatku tarčnih zdravil pa še precej daljša. Ob vseh spoznanjih je bilo ugotovljeno, da je smiselno tudi sistemsko zdravljenje drugega, tretjega reda za bolnike z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ob sprejemljivi kvaliteti življenja jim nudi možnosti boljšega preživetja. Kar je bilo še pred petimi leti nemogoče, je danes stvarnost. Kemoterapija (KT) drugega reda daje odgovore v ~ 20 %, do napredovanja boleznij pride po 4 mesecih, srednje preživetje po KT drugega reda pa je ~ 10 mesecev. Pri zelo izbranih bolnikih je zelo pomembna operacija jetrnih zasevkov, ki omogoča 30 % petletno preživetje brez boleznij.

Resektabilna bolezen

Pri bolnikih z metastatsko boleznijo, omejeno na jetra ali pljuča, je treba pretehtati možnost operacije zasevkov. Če opravimo radikalno resekcijo zasevkov takoj ob odkritju, se bolezen kljub vsemu ponovi v 80 %, zaradi česar se vse bolj zagovarja prvo sistemsko zdravljenje, ki zmanjša

možnost kasnejše ponovitve boleznij. Najverjetneje bi bil najboljši pristop k zdravljenju teh bolnikov uvodna kemoterapija (nekaj mesecev), ki bi pokazala, ali je bolezen kemosenzitivna, po dosegu odgovora pa bi sledila operacija. Vendar pa nimamo podatkov velikih kliničnih randomiziranih raziskav, ki bi podpirale tako zdravljenje. Tak pristop lahko pomeni tveganje, da bi bili potencialno ozdravljivi bolniki zaradi zgodnjega napredovanja boleznij ob zdravljenju s kemoterapijo izgubljeni. Ker pa je primerov zgodnjega napredovanja ob običajnem zdravljenju s kombinirano kemoterapijo ~ 10 %, je potencialna korist tovrstne kemoterapije večja od tveganja za zgodnje napredovanje. Poleg tega pa je kemoterapija, ki je bila preoperativno učinkovita, najverjetneje ravno tako lahko učinkovita tudi po njej. Vendar pa nimamo podatkov, ki bi potrjevali tak pristop.

Neresektabilna potencialno zazdravljiva bolezen

To skupino predstavljajo bolniki z boleznijo, omejeno na jetra ali pljuča, katere obseg pa je prevelik, da bi bila resektabilna. Glavni cilj sistemskega zdravljenja teh bolnikov je tolikšno zmanjšanje obsega zasevkov, da bi bila mogoča radikalna resekcija. Pri izbiri kemoterapije se moramo zavedati, da imajo ti bolniki po radikalni resekciji enake možnosti 5-letnega preživetja kot primarno resektabilni, torej 20–30 %. Z neoadjuvantno kemoterapijo se bolezen toliko zmanjša, da je mogoča radikalna resekcija. Tako smo učinkoviti pri 15 % bolnikov. Ker želimo čim bolj zmanjšati tumorsko maso, uporabljamo najučinkovitejše kombinacije citostatikov, in sicer FOLFIRI (irinotekan/5-fluorouracil/kalcijev folinat) in FOLFOX (oksaliplatin/5-fluorouracil/kalcijev folinat). Obe kombinaciji sta enako učinkoviti in dajeta odgovore v 54–56 %. V zadnjem letu se je omenjeni kemoterapiji pridružil tudi bevacizumab, zdravilo, ki spada v skupino zaviralcev angiogeneze. Kombinirano zdravljenje daje 10 % več odgovorov kot samo kemoterapija in tako nudi večje možnosti kasnejše resekcije preostalih zasevkov.

Neresektabilna bolezen

Večina bolnikov v stadiju IV ima neresektabilno metastatsko bolezen z zasevki v več kot enem organu, tako da kirurško zdravljenje ne more biti radikalno. Standardno zdravljenje zanje je sistemska kemoterapija. Zdravljenje teh bolnikov je v zadnjih 10 letih prineslo ključna spoznanja o tovrstnem zdravljenju:

- Kemoterapija s fluoropirimidini je veliko boljše od dobrega podpornega zdravljenja, saj omogoča podaljšanje preživetja in boljše kakovost življenja.

- Čim bolj zgodaj pričnemo zdravljenje, manj je neželenih učinkov in daljša so preživetja.
- Kombinacija kalcijevega folinata in 5-FU je učinkovitejša od samega 5-FU.
- Infuzijski 5-FU je boljši od bolusnega.
- Kombinirana kemoterapija z dvema zdraviloma v zdravljenju 1. reda je glede preživetja učinkovitejša kot monoterapija, a ima tudi več neželenih učinkov.
- Zdravljenje s kombinacijo večih citostatikov in dodatkom tarčnih zdravil je učinkovitejše od same kombinirane kemoterapije in vodi tudi v podaljšanje preživetja.
- Kemoterapija drugega reda je v primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem učinkovitejša in omogoča daljše preživetje.

Aplikacija tega koncepta v klinično prakso ni vedno le premočrtna, saj moramo vedeti, da najučinkovitejše zdravljenje ni vedno tudi najboljše izbira za posameznega bolnika. Pri vsakodnevnem odločanju in izbiri zdravljenja moramo upoštevati:

- Starost
- Sočasna obolenja
- stanje bolnikove zmogljivosti
- simptome, ki nastajajo zaradi tumorja
- velikost in razširjenost zasevkov
- linijo zdravljenja

Katero zdravljenje s KT izbrati?

Ni jasnega odgovora, katerega izmed dvojčkov naj izberemo. Tako FOLFIRI kot FOLFOX sta enako učinkovita, kar so pokazale randomizirane raziskave, kjer so neposredno primerjali obe zdravljenji. Če ju uporabimo kot prvo zdravljenje metastatske bolezni, daje FOLFIRI odgovore v 56 % in FOLFOX v 54 %. Tudi preživetje je primerljivo, tako da sta oba dvojčka enako priporočljiva v zdravljenju prvega in drugega reda. Oba načina imata tudi primerljivo toksičnost, le da je njen spekter različen. Nevrotoksičnost je značilna za FOLFOX, medtem ko je pri FOLFIRI pogostejša diareja in alopecija. Nevrotoksičnost je lahko velika, je kumulativna in se pojavlja v poznejših ciklih zdravljenja s FOLFOX, medtem ko je toksičnost FOLFIRI zelo zgodnja, pojavi se že ob prvem ciklu.

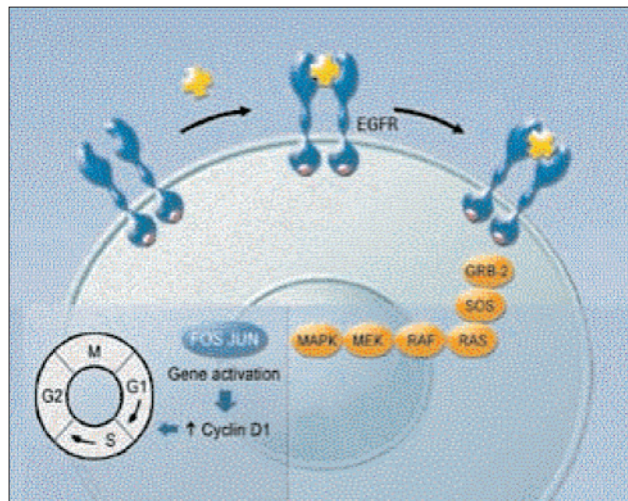
Glede na to, da je zdravljenje s FOLFOX nedavno prešlo v adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke v stadiju III, se bodo internisti onkologi kmalu srečevali z bolniki, pri katerih bo po zdravljenju s to KT bolezen napredovala, zato bo FOLFIRI v kombinaciji z tarčnimi zdravili kmalu prva izbira zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in danke.

Nova tarčna zdravila

Od leta 2004 sta bili v Evropi in s tem tudi v Sloveniji registrirani dve novi tarčni zdravili za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke, cetuximab in bevacizumab.

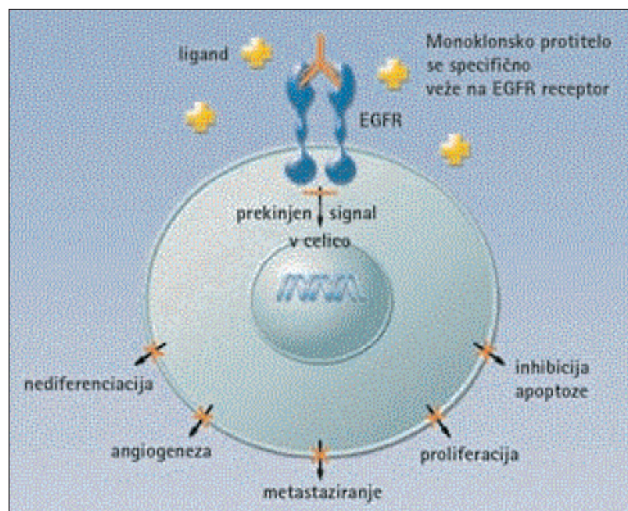
Cetuximab je himerno monoklonalno protitelo, ki se veže na zunajcelični del receptorja za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). 60–80 % tumorjev debelega črevesa in

danke prekomerno izraža EGFR (slika 1). Predklinične in klinične raziskave so pri bolnikih, odpornih proti FOLFIRI,



Slika 1. Rastni dejavniki aktivirajo receptorje epidermalnih rastnih dejavnikov (EGFR). Receptorska dimerizacija sproži znotrajcelično signalno kaskadno pot, aktivacijo genov in stimulacijo napredovanja celičnega ciklusa.

potrdile učinkovitost cetuximaba v monoterapiji in v kombinaciji s FOLFIRI (slika 2). Klinična raziskava III. faze je pokazala izboljšanje preživetja brez bolezni za bolnike, zdravljeni s kombinacijo cetuximaba in FOLFIRI, če je prišlo do napredovanja bolezni ob zdravljenju z FOLFIRI, pri čemer pa se ni povečala toksičnost same kemoterapije.



Slika 2. Cetuximab blokira HRE 1 receptor, deluje antitumorsko in poveča učinek KT in RT.

Neželeni učinki zdravljenja s cetuximabom so 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 endotelnega rastnega dejavnika (VEGF) je pomemben vzpodbujevalec tumorske angiogeneze pri raku debelega črevesa in danke ter tudi pri številnih drugih rakih. Bevacizumab je rekombinantno

humanizirano protitelo proti VEGF. Kombinirano zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke se je izkazalo za učinkovito. Dodatek bevacizumaba kemoterapiji izboljša odgovor na zdravljenje za 10 % in značilno podaljša preživetje za 5 mesecev, zaradi česar je tovrstno zdravljenje postalo doktrinarno tako v ZDA kakor tudi v Evropi. Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju z bevacizumabom so proteinurija, hipertenzija in trombembolični zapleti.

Zadnja leta so nam prinesla pet novih zdravil za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke, in sicer kapecitabin, irinotekan, oksaliplatin, cetuximab in bevacizumab. Njihova kombinirana uporaba bolnikom omogoča boljše zdravljenje, boljše kvaliteto življenja in daljše preživetje. Napredovali rak debelega črevesa je postal na račun novih učinkovitih sistemskih zdravil pri večini bolnikov zazdravljiva bolezen, dobro izbrano in preiščeno sistemsko zdravljenje pa v kombinaciji s kirurško odstranitvijo zasevkov nudi posameznim bolnikom dolgotrajne popolne zazdravitve, mogoče celo ozdravitve.

Viri

1. Meta-analysis group in cancer: The efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 301–308.
2. Cunningham D, Pyrhonem S, James DR et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413–1418.
3. Salz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan study group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
4. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
5. DeGraumont A, Figer A, Seyomur M et al. Leucovorine and fluorouracil with and without oxaliplatin as firstline treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
6. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282–2292.
7. 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: 229–237.
8. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–374.
9. 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.