

Pozícia chemoterapie FOLFOX v ambulantnej liečbe kolorektálneho karcinómu

MUDr. Marián Kakalejčík¹, MUDr. Ján Vongrey², MUDr. Andrej Orolín²

¹POKO Poprad, s. r. o., Poprad

²Chirurgické oddelenie, Nemocnica Poprad, a. s., Poprad

V liečbe kolorektálneho karcinómu je chemoterapia schémou FOLFOX jednou z najčastejšie používaných kombinácií. Má svoje nezastupiteľné miesto v adjuvantnej liečbe III. štádia. Kľúčová je aj pri perioperačnej systémovej liečbe pečenných metastáz, ale aj v paliatívnej liečbe neresekabilnej metastatickej choroby. Tento režim má prijateľnú toxicitu, je pohodlný pre pacientov i zdravotníkov. Je účinnejší a menej toxický ako bolusové režimy, podávaný ambulantne, čo znižuje náklady na liečbu a výrazne zlepšuje kvalitu života pacientov. Zabezpečenie prístupu do centrálnej žily je nevyhnutnou podmienkou na túto liečbu. Na našom pracovisku používame už 8 rokov podkožné implantabilné venózne porty pre ich nesporné výhody oproti iným systémom centrálneho venózneho prístupu. Starostlivosť o port je pomerne jednoduchá a frekvencia komplikácií nízka. Chemoterapiu je možné podávať ambulantne, bez potreby hospitalizácií, čo znamená podstatné zlepšenie kvality života pacientov počas onkologickej liečby.

Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm, FOLFOX, implantabilné podkožné venózne porty.

Position FOLFOX chemotherapy in the outpatient treatment of colorectal cancer

FOLFOX chemotherapy regimen is one of the most frequently used combination in colorectal cancer therapy. It has the unique place in adjuvant treatment of stage III. It plays key role in perioperative systemic treatment of liver metastases as well as in palliative care of irresectable metastatic disease. This regimen has acceptable toxicity; it is comfortable for patient and health care professional as well. When compared to bolus regimen, this one is more effective and has lower toxicity; its outpatient administration decrease the treatment costs and significantly improves the patient's quality of life. The essential condition for this treatment is ensuring of central venous access. In our department, we use subcutaneous implantable venous ports for overall 8 years due to their unambiguous advantages as compared to other systems of central venous access. Care of port is relatively simple and frequency of complications is low. Thus chemotherapy can be administered in form of outpatient treatment without necessity of hospitalisation presenting significant improvement of patient's quality of life during oncotherapy.

Key words: colorectal cancer, FOLFOX, implantable subcutaneous venous ports.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(3): 183–186

Úvod

Posledné dve dekády priniesli významný pokrok v liečbe kolorektálneho karcinómu. Tento pokrok bol dosiahnutý vďaka lepšiemu pochopeniu biológie tejto choroby a zavedeniu nových liekov. Ide o monoklonové protilátky proti VEGF a EGFR, ale najmä o dve nové cytostatiká: oxaliplatina a irinotecan.

Kombinácia schémou FOLFOX sa postupne vyprofilovala ako jeden z kľúčových chemoterapeutických režimov, nachádzajúcich dôležitú pozíciu tak v adjuvantnej liečbe, ako aj pri manažovaní pacientov s metastatickou chorobou. Pri metastatickej chorobe nachádza svoje dôležité miesto pri neresekovateľnom ochorení, ale aj pri resekovateľných, respektíve potenciálne resekovateľných metastázach v pečeni a/alebo pľúcach.

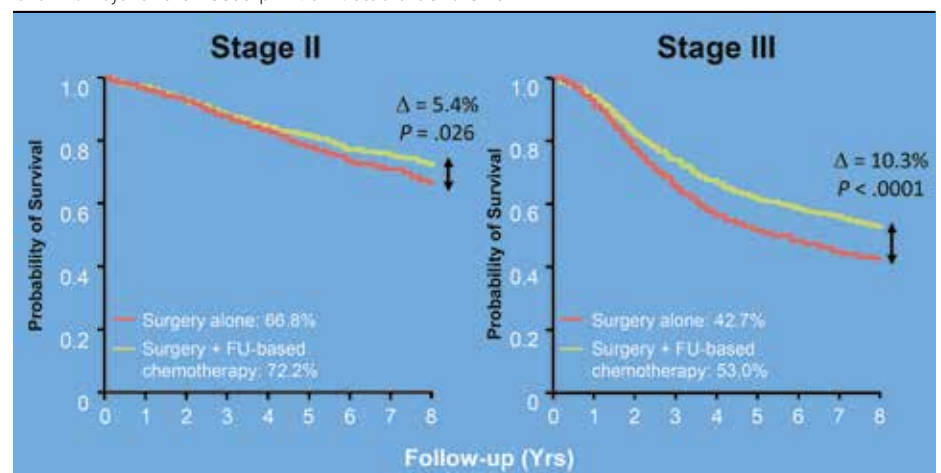
Adjuvantná liečba

V adjuvantnej liečbe II. a III. štádia boli dlhodobým štandardom režimy s 5-fluorouracilom a leucovorínom. Podľa databázy ACCENT, posudzujúcej viac ako 20 000 pacientov v ad-

juvantných štúdiách (graf 1), pooperačná chemoterapia zlepšuje pravdepodobnosť prežitia približne o 5 % v II. štádiu a 10 % v III. štádiu (1).

Mnohé štúdie posudzujúce prídanie biologických liekov alebo irinotecanu nepriniesli žiadne zlepšenie liečebných výsledkov. Až kombinácie s oxaliplatinou znamenali významný liečebný pokrok, ale len v III. štádiu ochorenia.

Graf 1. Adjuvantná liečba pri II. a III. štádiu ochorenia



V štúdiu MOSAIC (2) chemoterapia FOLFOX4 dosiahla štatisticky významné predĺženie 6-ročného prežívania v štádiu III oproti ramenu so samotným 5-FU s leucovorínom. Zároveň bolo dosiahnuté zlepšenie prežívania bez choroby (DFS). Pri exploratívnej analýze sa ukázalo, že v II. štádiu sa prídanie oxaliplatiny k fluoropyrimidínovému režimu nezlepšilo OS ani DFS, a to ani pri takzvanom „high risk“ II. štádia (graf 2).

Adekvátnym primárnym cieľom adjuvantných štúdií kolorektálneho karcinómu v III. štádiu, korelujúcim s 5- a 6-ročným prežívaním je 2- a 3-ročné prežívanie bez choroby – DFS (3). Neplatí to však pri II. štádiu, takže sa dnes v moderných štúdiách vyžaduje aspoň 5- alebo 6-ročný follow-up. Z tohto pohľadu je akceptovateľnou alternatívou v adjuvantnej liečbe III. štádia i schéma XELOX (4) a eventuálne FLOX (5), s dokázaným predĺžením DFS. Nič to však nemení na fakte, že v súčasnom období máme len jednu štúdiu s oxaliplatinou (MOSAIC), ktorá priamo dokázala zlepšenie celkového prežívania v štádiu III kolorektálneho karcinómu, pričom bola použitá schéma FOLFOX4.

Resekcie pečenečných metastáz

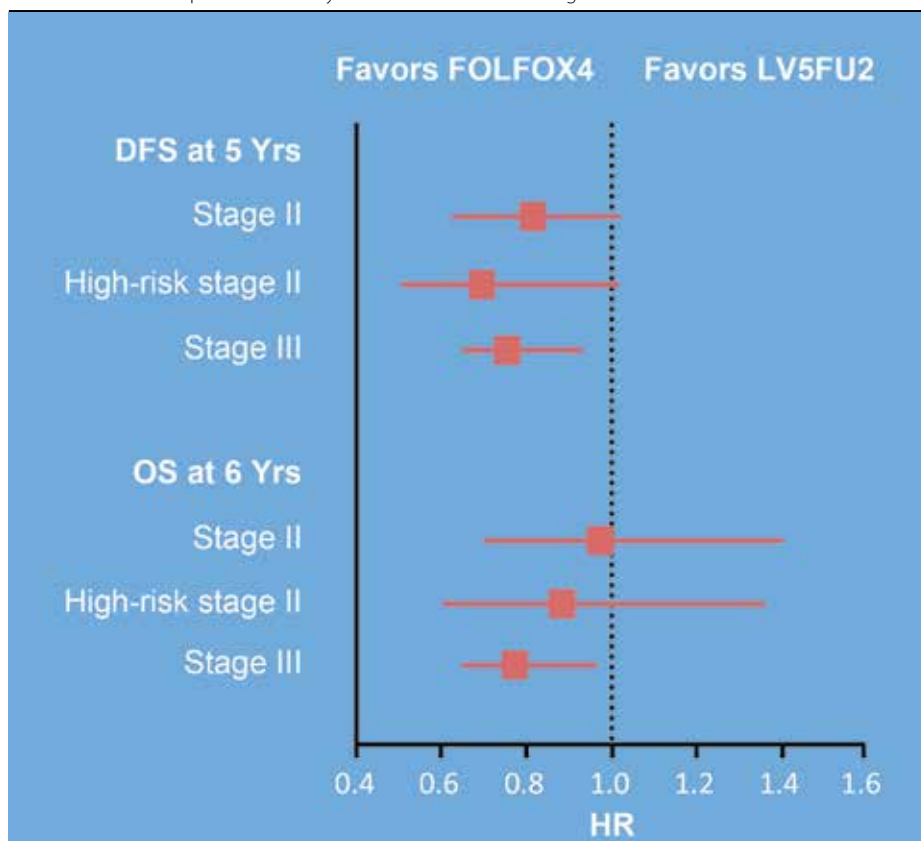
Pozícia perioperačnej chemoterapie v manažovaní pacientov s pečenečnými metastázami nie je definitívne ustálená. Najmä v skupine resektabilných metastáz je jej úloha kontroverzná. Jej potenciálny prínos sa skúma viac ako desaťročie. FOLFOX je najčastejšie skúmanou chemoterapiou pri resektabilných metastázach (neoadjuvantná) a potenciálne resektabilných metastázach (konverzná) v pečeni. Už v jednej z prvých Adamových štúdií (6) najlepšie prežívanie dosiahli pacienti s pečenečnými metastázami, ktorí dosiahli najlepšie odpovede na neoadjuvantnú chemoterapiu. Väčšinou išlo o chemoterapiu schémou FOLFOX. Štúdia fázy III EORTC 40983 (7) posudzovala pri primárne resektabilných metastázach perioperačnú chemoterapiu schémou FOLFOX4 (tri mesiace pred resekciami a tri mesiace po resekcii) a samotnú resekcii bez chemoterapie. Primárny cieľ štúdie bol dokázať zlepšenie PFS, tento cieľ bol splnený.

U pacientov s potenciálne resektabilnými metastázami sa ukazuje ako veľmi dôležitý faktor dosiahnutie čo najlepšej liečebnej odpovede. Vtedy je možné dosiahnuť RO resekciiu s vyššou pravdepodobnosťou, a tým i ponúknuť pacientom šancu na vyliečenie.

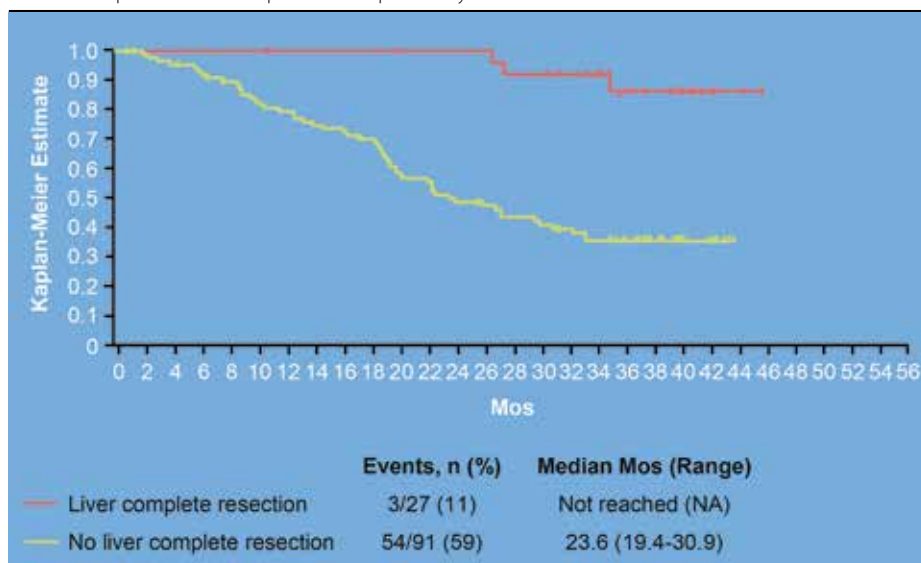
Existuje množstvo údajov o zvýšení počtu resekcii po predoperačnom podaní chemoterapie. Väčšinou však ide o údaje zo štúdií fázy II alebo retrospektívne analýzy, takže ich validita je často limitovaná. Kombinácie FOLFOX a FOLFIRI dosahujú približne rovnaké liečebné odpovede – okolo 50%, takže z tohto pohľadu je ich možné zvažovať pomerne rovnocenne, pri snahe dosiahnuť konverziu metastáz z nerektabilných na resektabilné. V čase, keď sa táto liečebná stratégia začala používať, však kombinácie s irinotecanom neboli úspešné.

Asi 23 % pacientov s metastatickou chorobou sa považuje za pacientov s iniciálne resektabilnými

Graf 2. MOSAIC: Exploratívna analýza DFS a OS u III.št. a "High-Risk" štádia II CRC



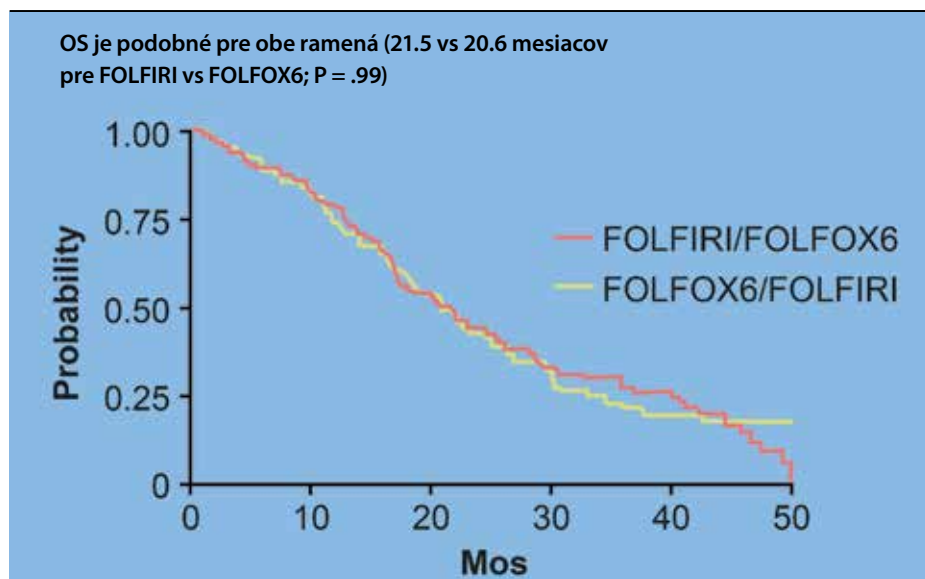
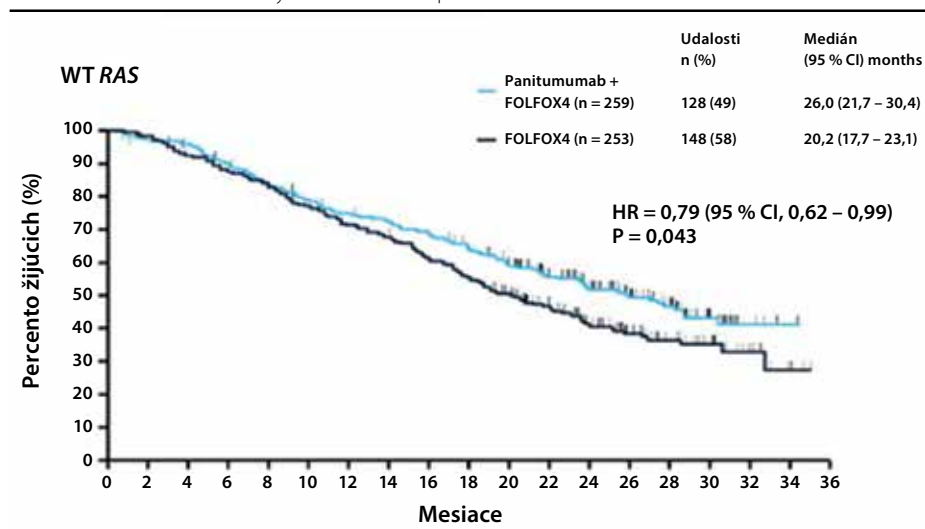
Graf 3. OS po R0 resekcii u pacientov s pečenečnými metastázami a WT KRAS: PRIME



metastázami. V Adamovej štúdií z roku 2004 (8) bolo po chemoterapii možné navyše resektovať pečenečné metastázy u 12,5 % pacientov. Ďalšie zvýšenie percenta liečebných odpovedí je možné dosiahnuť pridaním ďalšieho účinného lieku do liečebnej kombinácie. Na kombináciu FOLFOXIRI odpovedalo 70,4 % a u 19 % bola možná resekcii, avšak za cenu značne vyššej toxicity, preto sa tento režim používa pomerne zriedkavo (9). Pridanie monoklonovej protilátky k štandardnému chemoterapeutickému dubletu predstavuje ďalší spôsob, ako zvýšiť liečebnú odpoveď. Údaje

o resektabilite pečenečných a/alebo pľúcnych metastáz máme však s biologickými liekmi takmer výhradne z retrospektívnych analýz, kde tento endpoint nebol definovaný ako primárny cieľ.

Chemoterapia schémou FOLFOX sa v štúdiách kombinovala ako s bevacizumabom, tak i panitumomabom a cetuximabom. V štúdií fázy III – PRIME (10) sa u pacientov s pečenečnými metastázami s WT RAS zvýšil počet liečebných odpovedí a následne i počet pacientov s R0 resekciami pečene, ak sa ku kombinácii FOLFOX pridal panitumumab. Na grafe 3 vidieť, ako je

Graf 4. Efektivita FOLFOX a FOLFIRI v I. línii**Graf 5.** PRIME: Primárna analýza RAS. Celkové prežítanie**Tabuľka.** FOLFOX v ambulantnej praxi

FOLFOX4:	OXALI:85mg/m² na 2 h	d1
	CaLeu:200 mg/m² na 2 h	d1,2
	5-FU bolus: 400 mg/m²	d1,2
	5-FU KIVI na 22h 600 mg/m²	d1,2
FOLFOX6:	OXALI:85-100mg/m² na 2h	d1
	CaLeu:400mg/m² na 2 h	d1
	5-FU bolus: 400mg/m²	d1
	5-FU KIVI na 46h 2400 – 3000 mg/m²	
FOLFOX7:	OXALI:130mg/m² na 2h	d1
	CaLeu: 400mg/m² na 2 h	d1
	5-FU KIVI na 46h 2400 mg/m²	

dôležité dosiahnutie R0 resekcie, pretože prežítanie pacientov po R0 resekcii je významne lepšie. Krivka prežítania u pacientov po RO resekcii dosahuje po istom čase plateau, takže časť pacientov je možné považovať za vyliečených.

Nereseabilné ochorenie

Je známe, že najlepšie výsledky v liečbe metastatickej choroby sú dosiahnuté u pacientov, ktorí v priebehu svojho ochorenia absolujú liečbu všetkými tromi dnes účinnými cy-

tostatikami: fluoropyrimidínom, irinotecanom a oxaliplatinou. Má sekvencia použitých douletov vplyv na liečebné výsledky? Túto otázku riešila známa štúdia Tourniganda (11), ktorá porovnávala sekvenciu FOLFOX – FOLFIRI so sekvenciou FOLFIRI – FOLFOX. Nebol dokázaný žiadny štatisticky významný rozdiel v celkovom prežítaní (graf 4), či už bol v prvej línii použitý FOLFOX, alebo FOLFIRI. Rozhodnutie o prvej línii teda závisí od ďalších faktorov, najmä od očakávanej toxicity.

Schéma FOLFOX je pravdepodobne častejšie používanou prvou líniovou. Prečo teda použiť FOLFOX v prvej línii? Dôležitým faktorom je toxický profil, ktorý je o niečo priaznivejší ako pri schéme FOLFIRI, a to i pre pacientov starších alebo s horším biologickým stavom. V Tournigandovej štúdii bolo potrebné podať podstatne viac cyklov chemoterapie v sekvencii FOLFIRI – FOLFOX ako v sekvencii FOLFOX – FOLFIRI na to, aby sa dosiahol rovnaký liečebný efekt. Dlhodobé liečebné výsledky tiež zlepšuje reintrodukcia oxaliplatinu, čo je pri paliatívnej liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu častý postup na základe výsledkov štúdií OPTIMOX1 (12) a OPTIMOX 2 (13).

V liečbe metastatického ochorenia je možné režim FOLFOX kombinovať s bevacizumabom (14) alebo v skupine WT RAS s cetuximabom (15), alebo panitumomabom (10). Už spomínaná štúdia fázy 3 – PRIME (10) v ramene FOLFOX4 + panitumumab pridala pacientom s wild type RAS 6 mesiacov na celkovom prežítaní (graf 5) a viac ako dva mesiace v PFS oproti ramenu FOLFOX4 + placebo.

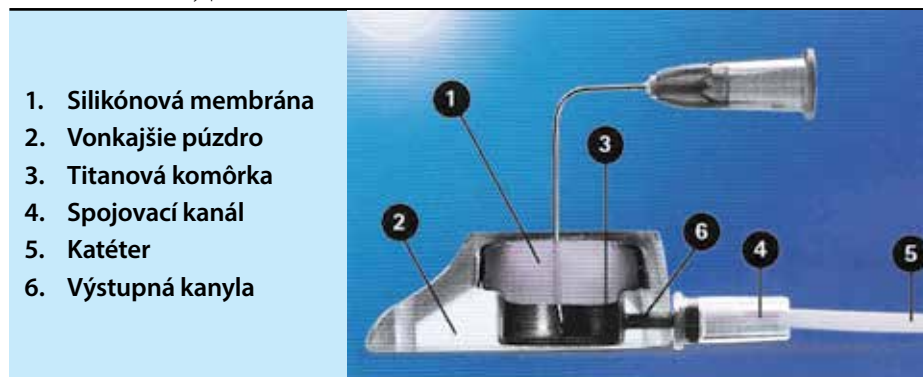
V tejto skupine pacientov je preto v prvej línii kombinácia FOLFOX + panitumumab významnou, efektívnou možnosťou liečby.

Aj keď sa v štúdiách uvádzajú najčastejšie režimy FOLFOX4, FOLFOX7 a mFOLFOX6, odporúča sa v liečbe, ako referenčný režim, používať schému mFOLFOX6 (tabuľka).

Podkožné porty

Režimy s kontinuálnym podávaním 5-fluorouracilu vyžadujú nevyhnutne prístup do centrálnej žily. Na našom pracovisku používame od roku 2005 implantabilné podkožné venózne porty (obrázok 1), ktoré sú zavádzané na Chirurgickom oddelení Nemocnice Poprad, a. s.

Preferovaný prístup je cestou v. jugularis int. vpravo a v. subclavia vpravo (obrázok 2), alternatívne v. jugularis interna vľavo alebo v. subclavia vľavo. Pre ich používanie sme sa rozhodli pre ich nesporné výhody, ktoré majú oproti ostatným systémom centrálného venózneho prístupu.

Obrázok 1. Venózný port

1. Silikónová membrána
2. Vonkajšie púzdro
3. Titanová komôrka
4. Spojovací kanál
5. Katéter
6. Výstupná kanyla

Obrázok 2. FOLFOX v ambulantnej praxi

Starostlivosť o port je jednoduchá. V čase, keď sa nepoužíva, stačí jeho preplach heparínovou zátkou jedenkrát za štyri týždne, pričom jeho životnosť je veľmi dlhá (uvádza sa 2 000 – 3 000 vpichov) a frekvencia komplikácií nízka. Je vhodný i pre ľudí s aktívnym životným štýlom. Kontinuálna chemoterapia sa podáva ambulantne, takže nie je potrebná žiadna hospitalizácia, čo okrem iných výhod znamená i nižšie náklady na liečbu. Ich hradenie by preto malo byť i v záujme zdravotných poisťovní.

Počas 8 rokov používania portov v našom centre bolo implantovaných 214 portov. V 10 % bol indikáciou zavedenia portu zlý periférny žilový prístup a v 90 % plánovaná kontinuálne podávaná chemoterapia, najčastejšie schémou FOLFOX alebo FOLFIRI. Najdlhšie zavedený port má pacient viac ako 6 rokov.

Možné komplikácie, ktoré sú uvádzané v literatúre, sú rozdelené na: peroperačné (pneumotorax, poranenie veľkých ciev alebo nervov, vzduchová embólia, arytmia), pooperačné – poruchy priechodnosti (malpozícia a zalomenie katétra, trombóza katétra, rozpojenie systému, ruptúra membrány) a dlhodobé, respektíve zápalové (periportálny absces, katérová sepsa, infekcia kože, dekubitus nad portom). V našom

centre bola frekvencia komplikácií v súlade s literárnymi údajmi nízka. Zápalové komplikácie s potrebou extrahovania portu – periportálna flegmóna – sa vyskytli len v 2 – 3 %, pričom išlo o pacientov s rizikovými faktormi, ako je obezita, periportálny hematóm alebo suboptimálna poloha portu. Nevyskytol sa žiadny prípad klasickej katérovej sepsy. Poruchy priechodnosti portu (rozpojenie kanyly, trombóza), ktoré viedli k potrebe jeho extrakcie, sme zaznamenali u asi 3 % pacientov.

Záver

FOLFOX je kľúčový režim v adjuvantnej liečbe III. štádia kolorektálneho karcinómu, v liečbe metastatickej choroby a perioperačnej liečbe pečeneňových metastáz. Je možné kombinovať ho s monoklonovými protilátkami, ako napríklad s bevacizumabom alebo v prvej línii u skupiny pacientov s WT RAS s panitumumabom. Tento režim má prijateľnú toxicitu a po zabezpečení centrálného venózneho prístupu je komfortný pre pacientov i zdravotníkov. Je účinnejší a menej toxický ako bolusové alternatívy a vhodný na ambulantné podávanie, čo znižuje náklady na liečbu a výrazne zlepšuje kvalitu života pacientov.

Literatúra

1. Sargent D, et al. Evidence for Cure by Adjuvant Therapy in Colon Cancer: Observations Based on Individual Patient Data From 20,898 Patients on 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2009;27:872–877.
2. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109–3116.
3. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III

adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: Data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer.* 2011;47:990–996.

4. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1465–1471.
5. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29:3768–3774.
6. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004;240:1052–1061.
7. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007–1016.
8. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644–657. discussion 657–658.
9. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Longterm outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2009;249:420–425.
10. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first line metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl 15; abstr 3510).
11. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229–237.
12. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24:394–400.
13. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:5727–5733.
14. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26:2013–2019.
15. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011;377:2103–2114.

MUDr. Marián Kakalejčík
 POKO Poprad, s. r. o.
 Mnoheľova 2, 058 01 Poprad
 pokopopradstro@gmail.com