

Udržiavacia liečba pri metastatickom kolorektálnom karcinóme, áno alebo nie?

Prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.

I. onkologická klinika LF UK a Interná-onkologická klinika VŠ sv. Alžbety, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Kolorektálny karcinóm (CRC) je najčastejšie nádorové ochorenie a druhá najčastejšia príčina úmrtia na nádorové ochorenie v mužskej populácii v SR, druhé najčastejšie a tiež druhá najčastejšia príčina úmrtia na nádorové ochorenie v ženskej populácii. Liečba metastatického CRC je prevažne paliatívna, je zvyčajne kombináciou chemoterapeutického „doubletu“ alebo „tripletu“ s cieľovou biologickou liečbou. Po dosiahnutí liečebnej odpovede (určitý stupeň regresie alebo stacionárny stav) pri prejave toxicity liečby prichádza do úvahy niekoľko možností, ako pokračovať ďalej. Jednou možnosťou je pokračovať v pôvodnej liečbe až do progresie alebo netolerovateľnej toxicity, druhou zmeniť liečbu na udržiavacu (vynechanie najtoxickšieho lieku), treťou observácia, „liečebné prázdniny“. Motívom je dosiahnutie čo najdlhšieho prežívania pri najlepšej kvalite života. Predložená analýza ponúka a porovnáva uvedené možnosti, ich výhody a nedostatky.

Kľúčové slová: metastatický kolorektálny karcinóm, možnosti liečby, udržiavacia liečba, liečebné prázdniny

Maintenance treatment for metastatic colorectal cancer, yes or no?

Colorectal cancer (CRC) is the most common cancer and the second most common cause of cancer death in the male population in the Slovak Republic, the second most common and also the second most common cause of cancer death in the female population. Treatment of metastatic CRC is predominantly palliative, usually a combination of a chemotherapeutic „doublet“ or „triplet“ with targeted biologic therapy. Once a response to treatment (some degree of regression or stable disease) has been reached, several options for continuing treatment should be considered. One option is to continue the induction therapy until progression or intolerable toxicity, the other to change the treatment to maintenance (omitting the most toxic drug), the third to observation, „treatment holidays“. The motivation is to achieve the longest overall survival with the best quality of life. The presented analysis offers and compares these options, their advantages and disadvantages.

Key words: metastatic colorectal cancer, treatment options, maintenance treatment, treatment holidays

Onkológia (Bratisl.), 2022;17(1):16-20

Úvod

Kolorektálny karcinóm (CRC) je najčastejšie nádorové ochorenie a druhá najčastejšia príčina úmrtia na nádorové ochorenie v mužskej populácii v SR, druhé najčastejšie a tiež druhá najčastejšia príčina úmrtia na nádorové ochorenie v ženskej populácii (1).

Pri metastatickom kolorektálnom karcinóme sa používa indukčná kombinovaná chemoterapia s cieľovou (biologickou) liečbou ako základný prístup k liečbe. Zloženie a intenzita sa riadia cieľom primárnej liečby. Ak ide o operabilný alebo potenciálne operabilný metastatický CRC, liečba je intenzívna, krátkodobá, operácia nasleduje hneď, ako sa dokumentuje efekt liečby a možnosť operácie.

Ďalším postupom je „konverzná“ liečba. Ide o situáciu, kedy je nádor primárne inoperabilný, ale operabilita by sa mohla dosiahnuť pri dobrej odpovedi na primárnu systémovú liečbu. Výber liečebnej kombinácie je podobný ako

v predchádzajúcej situácii a tiež sa operácia plánuje čo najskôr po dosiahnutí operability.

Liečba metastatického CRC je prevažne paliatívna, cieľom je dosiahnutie liečebnej odpovede, predĺženie prežívania, zlepšenie alebo udržanie čo najlepšej kvality života. Liečba metastatického kolorektálneho karcinómu (mCRC) využíva širokú škálu možností, výber konkrétnej liečebnej schémy závisí od primárneho cieľa liečby (konverzná, paliatívna), rozsahu ochorenia, celkového výkonnostného stavu pacienta (PS), toxického profilu, dostupnosti jednotlivých liekov (2). Do úvahy prichádzajú tieto možnosti.

Základom je chemoterapia, kde sa kombinuje 5-fluorouracil (5-FU) alebo kapecitabín s oxaliplatinou alebo irinotekanom, a to buď ako dvojkombinácia (dublet) spolu s kalcium leukovorínom, 5-FU, oxaliplatinou (FOLFOX), kapecitabín, oxaliplatinou (CAPEOX), kalcium leukovorín, 5-FU, irinotekan (FOLFIRI), a/alebo v troj-

kombinácii (triplet) – kalcium leukovorín, 5-FU, oxaliplatinou, irinotekan (FOLFOXIRI).

Ďalšie typy systémovej liečby zahŕňajú látky proti vaskulárnemu endotelovému rastovému faktoru/receptoru (VEGF/VEGFR) (napr. bevacizumab, ziv-aflibercept, ramucirumab, regorafenib), lieky proti receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR) (napr. cetuximab/panitumumab), kombinovaný preparát trifluridín-tipiracil, molekulové cieľené látky proti BRAF a imunoterapia (inhibítory imunitného kontrolného bodu).

Podávaná liečba má, samozrejme, aj mnohé nežiaduce účinky, ktoré ovplyvňujú kvalitu života pacientov. Preto sa hľadá taká liečebná stratégia, ktorá dosiahne spomínané ciele pri minimalizácii negatívnych vplyvov liečby.

Tieto režimy používané spolu s pokrokmi v chirurgii zlepšili prežívanie pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom od mediánu 6 mesiacov od stanovenia diagnózy v začiatkoch chemoterapie do najnovších klinických

štúdií, ktoré uvádzajú medián okolo 42 mesiacov (3).

Mnohé randomizované klinické štúdie skúmali rôzne stratégie pokračovania cytotoxickej liečby až do progresie v porovnaní s liečebnou prestávkou a len sledovaním (liečebné prázdniny – treatment holidays) alebo s podávaním rôznych foriem „udržiavacej liečby“.

Tieto randomizované klinické štúdie však ukázali nekonzistentné výsledky účinnosti a je náročné vyvodiť akýkoľvek záver o tom, ktorá stratégia prináša lepšie výsledky a mala by byť preferovaná. Metaanalýza týchto klinických štúdií je užitočná na porovnanie rôznych prístupov a mohla by priniesť užitočné závery a odporúčania pre klinickú prax.

Výsledky klinických štúdií

Predmetom metaanalýzy (4) boli klinické štúdie, ktoré zahŕňali pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí boli liečení indukčnou chemoterapiou (s biologickou cieľovou liečbou alebo bez nej) a potom jednou z nasledujúcich stratégií: pozorovanie; udržiavacia liečba bevacizumabom (Bev), fluoropyrimidín (FP) alebo oboje (FP + Bev); alebo pokračovanie v indukčnom režime až do progresie. Porovnávané výsledkové parametre zahŕňali celkové prežítie (OS) a prežítie bez progresie (PFS).

Dvanásť štúdií zahŕňalo 5 540 pacientov. Sedem štúdií malo pozorovanie ako kontrolnú skupinu, pričom tri boli v porovnaní s Bev, dve v porovnaní s FP a dve v porovnaní s FP + Bev. Desať štúdií použilo oxaliplatinu buď s kapecitabínom (CapeOx) alebo fluorouracilom a leukovorínom (FOLFOX) ako súčasť indukčného režimu a v dvoch sa použila liečba na báze irinotekanu. Vek pacientov v týchto štúdiách sa pohyboval od 23 do 85 rokov. Dĺžka indukčnej liečby sa medzi jednotlivými štúdiami líšila v rozmedzí od 12 do 24 týždňov.

V deviatich štúdiách bola povolená reindukcia s rovnakou kombináciou chemoterapie, aká sa použila v indukčnej fáze. Jedna štúdia skúmala pokračovanie úplnej indukčnej chemoterapie do progresie v porovnaní s pozorovaním a tri porovnávali pokračovanie úplnej

indukčnej chemoterapie až do progresie s udržiavacou liečbou.

V metaanalýze sa nezistil žiadny prínos v pokračovaní indukčnej chemoterapie až do progresie v porovnaní s pozorovaním z hľadiska PFS (HR, 0,71; 95 % CI, 0,46 – 1,09) a OS (HR, 0,95; 95 % CI, 0,85 – 1,07). Podobne nebol žiadny prínos v pokračovaní indukčnej chemoterapie v porovnaní s udržiavacou terapiou medzi PFS (HR, 1,22; 95 % CI, 0,84 – 1,78) a OS (HR, 1,04; 95 % CI, 0,92 – 1,17).

Šesť štúdií porovnávalo udržiavaciu liečbu s pozorovaním. Súhrnné priame porovnania ukázali prínos udržiavacej liečby v porovnaní s pozorovaním z hľadiska PFS (HR, 0,58; 5 % CI, 0,43 – 0,77), ale nie z hľadiska OS (HR, 0,91; 95 % CI, 0,83 – 1,01).

V metaanalýze sa zistilo, že akákoľvek udržiavacia liečba Bev alebo FP v monoterapii alebo v kombinácii viedla k významnému zlepšeniu PFS v porovnaní s pozorovaním. Žiadna z týchto stratégií sa však nepremietla do zlepšenia celkového prežitia (OS).

Iná metaanalýza je systematickým prehľadom zahrnutých 5 štúdií (5). Z hľadiska prežitia bez progresie (PFS) bol prínos anti-EGFR a anti-EGFR+CT oproti samotnému CT (HR 0,63; 95 % CrI 0,31 – 1,30) a 0,72; 95 % CrI 0,41 – 1,30). Pravdepodobnosť, že anti-EGFR je najlepšou možnosťou vzhľadom na zlepšenie PFS bola 61 %. Ak ide o celkové prežitie (OS), prínos anti-EGFR a anti-EGFR+CT oproti samotnému CT bol štatisticky hranične významný (HR 0,92; 95 % CrI 0,54 – 1,50) a 0,84; 95 % CrI 0,57 – 1,20). Pravdepodobnosť hodnotenia anti-EGFR+CT ako najlepšej možnosti z hľadiska OS bola 51 %. Porovnanie anti-EGFR oproti anti-EGFR+CT nevedlo k žiadnemu štatisticky významnému rozdielu. Schémy, ktoré obsahovali anti-EGFR, zvýšili výskyt kožnej toxicity (vyrážok) a hnačiek v porovnaní so samotnou CT (RR 1,23 a 1,23).

Záver tejto metaanalýzy je, že udržiavacia liečba anti-EGFR ± CT zlepšuje PFS a OS v porovnaní so samotnou CT alebo len sledovaním bez liečby v liečbe RAS WT mCRC so zvládnuteľným bezpečnostným profilom.

Ak je cieľom liečby paliatívna starostlivosť a pokračujúca systémová

liečba, často sa používa deeskalácia vo forme udržiavacej terapie (5). To znamená podávanie nižších počtov a dávok liekov po určitom čase trvania indukčnej chemoterapie. Najviac používaný režim udržiavacej terapie pozostáva z kombinácie kapecitabínu s bevacizumabom alebo kapecitabín v monoterapii. Napriek deeskalácii nie je udržiavacia liečba bez vedľajších účinkov. Ide o zásadnú otázku kvality života (QoL), preto sa v štúdií FOCUS4-N (6) porovnávala udržiavacia liečba s liečebnou prestávkou (liečebné prázdniny – treatment holidays, TH).

Sledovali sa parametre prežívania bez progresie (PFS) a celkové prežítie (OS), kvalita života (quality of life – QoL) a toxicita. OS bolo 15,2 mesiaca v TH ramene oproti 14,8 mesiacu v ramene udržiavacej liečby.

Okrem toho ďalšou výhodou bola absencia vedľajších nežiaducich účinkov kapecitabínu (myelosupresia, únava, kožná reakcia na rukách a nohách, hnačka, afty), pacienti nemuseli absolvovať časté pravidelné ambulantné kontroly a odbery.

Tieto výsledky potvrdzujú zistenia a dopĺňajú poznatky získané z dvoch ďalších prelomových štúdií udržiavacej terapie u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (CAIRO3 a AIO 0207 holandskej a nemeckej skupiny) (7, 8).

PFS v oboch týchto štúdiách bolo lepšie v porovnaní s tým vo FOCUS4-N, možno pre výber pacientov a bevacizumabu do kombinácie (tabuľka). Aj keď sa dosiahli štatisticky významné zlepšenia v PFS a iných sekundárnych cieľov štúdií ako čas do zlyhania liečby, čas do druhej progresie pri akejkoľvek liečbe, PFS-2 atď., žiadna z týchto štúdií nezaznamenala prínos v OS.

Je zaujímavé, že všetky štúdie udržiavacej terapie neuvádzajú žiadne zhoršenie QoL, hoci pacienti majú viac vedľajších účinkov súvisiacich s liečbou v porovnaní s pacientmi na TH. Hoci je to do istej miery pozitívne zistenie, že udržiavacie liečby neovplyvňujú nepriaznivo celkovú QoL, neznamená to, že sú bez vedľajších účinkov. V klinickej štúdií CAIRO3 napríklad 27 (10 %) pacientov prerušilo udržiavaciu liečbu z dôvodu toxicity. Často sa tieto nepriaznivé účinky považujú za zvládnuteľné. To však nie je

Tabuľka. Klinické štúdie FOCUS4-N (súčasná štúdia), CAIRO3 a AIO-0207. Porovnanie udržiavacej terapie oproti sledovaniu bez liečby (aktívne monitorovanie) ukazuje zlepšenie PFS bez významného prínosu v OS

Výsledok

Klinická štúdia	No Krajina	Rameno udržiavacej liečby	OS	PFS	QoL	HFS	Hypertenzia
FOCUS4-N (2021) ⁵	254 (Spojené kráľovstvo)	kapecitabín (14 dní podávania, 7 dní prestávka)	14,8 mesiaca v 15 mesiacov (P = .98)	3,88 mesiaca v 1,87 mesiaca (P, .0001)	QoL podobná (NS) (EQ-5D)	6 % G3 v 0 % (54 % celkovo v 7 %)	NR
CAIRO3 (2015) ⁶	558 (Holandsko)	kapecitabín 625 mg/m ² kontinuálne plus bevacizumab 7,5 mg/kg raz za 3 týždne	21,6 mesiaca v 18,1 mesiaca (NS)	8,5 mesiaca v 4,1 mesiaca (P, .0001)	QoL podobná (NS) (QLQ-C30)	23 % G3 v 0 %	24 % G3 v 18 %
AIO 0207 (2015) ⁷	472 (Nemecko)	3 ramená: FU plus bevacizumab v bevacizumab samotný v bez liečby	20,2 mesiaca v 21,9 mesiaca v 23,1 mesiaca (P = .77)	6,3 mesiaca v 4,6 mesiaca v 3,5 mesiaca (P, .0001)	QoL podobná (NS) (EORTC QoL-C30)	3 % G3 v 1 % v 1 % ^a	3 % G3 v 2 % v 1 % ^b

EORTC QoL-C30 – Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny, Dotazník kvality života C30 (verzia 3);

FU – fluorouracil; G3 – závažná nežiaduca reakcia 3. stupňa; NR – neuvádza sa; NS – nevýznamné; OS – celkové prežitie; PFS – prežívanie bez progresie; QoL – kvalita života; QLQ-C30 – 30-položkový dotazník o kvalite života druhej generácie Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny.

^aCelkovo sa kožná reakcia na ruke a nohe všetkých stupňov pozorovala u 12 % oproti 6 % a 6 % v troch ramenách.

^bCelkovo sa hypertenzia všetkých stupňov pozorovala u 13 % oproti 18 % a 9 % v troch ramenách.

dôvod na rutinné používanie udržiavacej liečby, ak táto nevedie k zlepšeniu OS.

Triplet FOLFOXIRI plus antian-giogénna monoklonová protilátka bevacizumab je možnosťou liečby pre vybraných pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (11). Táto intenzívna liečba je vhodná len pre selektovaných pacientov, a to s výborným výkonnostným stavom, agresívnou chorobou, pravostranným a/alebo RAS-mutovaným nádorom. Jednou z otvorených otázok pri použití tejto liečby je účinnosť liečby po progresii. Inými slovami, efektívnosť následnej liečby po progresii. Štúdia TRIBE2 mala za cieľ zodpovedať túto otázku. Štandardne sa táto liečba iniciálne podáva v počte 8 až 12 cyklov, potom by mala nasledovať udržiavacia liečba v kombinácii 5-FU a bevacizumab. Vo väčšine prípadov k progresii ochorenia dochádza počas udržiavacej liečby. Preto je pre pacientov, ktorí dosiahli merateľnú odpoveď na iniciálnu liečbu, sú v dobrom výkonnostnom stave a nemajú reziduálnu toxicitu a majú interval bez oxaliplatiny a irinotekanu dlhší ako 4 mesiace, najlepšou voľbou po progresii znova použiť chemoterapiu – doublet alebo aj triplet v kombinácii s bevacizumabom. Štúdia potvrdila veľmi dobrú účinnosť tejto liečebnej kombinácie v liečbe po progresii ochorenia.

Na druhej strane, v prípadoch, keď dôjde k progresii ochorenia počas prvej línie liečby v kombinácii FOLFOXIRI a bevacizumabu, je pre pacientov bez RAS mutácií liečbou voľby kombinácia chemoterapie s EGFR inhibítormi, pre pacientov s mutovanými nádormi sú možnosťami regorafenib alebo trifluridín/tipiracil (12).

V talianskej retrospektívnej štúdii bolo zaradených 608 pacientov a hodnotili celkové prežívanie (OS) v závislosti od viacerých stratégií deeskalácie liečby (13). Stratégia prerušenia liečby (liečebné prázdniny – TH) bola definovaná ako prestávka v liečbe trvajúca ≥ 56 po sebe nasledujúcich dní bez akejkoľvek onkologickej liečby po prvolíniovej „indukčnej“ terapii. Udržiavacia liečba bola definovaná ako vynechanie jednej alebo viacerých látok (t. j. oxaliplatina/irinotekan) u pacientov, ktorí predtým dostali aspoň jeden cyklus kombinovanej liečby (doublet alebo triplet). Možnosti liečby po indukčnej liečbe boli buď TH, udržiavacia liečba, alebo kombinácia (najskôr udržiavacia, neskôr TH), tieto sa porovnávali s pokračovaním v kontinuálnej prvolíniovej terapii plnej intenzity. Poslednou skupinou boli pacienti, ktorí dostávali menej ako tri mesiace indukcie terapie (predčasné prerušenie). Prvolíniová liečba pozostávala z kombinácie tripletu plus

biologikum v 9,38 % prípadov, zatiaľ čo 75,79 % dostalo režim založený na doublete (približne 44 % doublet plus biologikum a 31 % samotný doublet). Po indukčnej liečbe liečebné stratégie zahŕňali udržiavaciu liečbu v 19,24 % pacientov, TH v 16,12 %, lebo oboje v 9,87 %, 32,07 % pokračovalo v plnej intenzite prvej línie liečby až do progresie alebo smrti, 16,78 % dostalo liečbu prvej línie celkovo menej ako tri mesiace. Druholíniový režim dostalo 69,41 % pacientov. V uni- a multivariačných analýzach prvolíniová kontinuálna liečba a skoré prerušenie (liečba na menej ako tri mesiace) boli spojené s horším OS v porovnaní s nekontinuálnymi stratégiami (HR 1,68; 95 % CI, 1,22 – 2,32; $p = 0,002$ a HR 4,89, 95 % CI 3,33 – 7,19, $p < 0,001$). Medián OS bol 25,05, 29,79 a 30,25 mesiaca pre pacientov, ktorí absolvovali udržiavaciu liečbu, TH alebo oboje. Pre pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu kombinovanú chemoterapiu a tých, ktorí dostávali chemoterapiu menej ako tri mesiace, medián OS bol 17,23 a 7,82 mesiaca.

Diskusia

Pokroky v molekulovej biológii a nové terapeutické možnosti v liečbe mCRC viedli k významnému zlepšeniu prežívania, čím sa dosiahol medián OS viac ako 30 mesiacov.

CRC je veľmi heterogénne ochorenie, kde rozoznávame rôzne podskupiny v závislosti od molekulových charakteristík (BRAF-V600E, KRAS/NRAS, mismatch repair-deficientné (MRD), s mikrosatelitovou instabilitou (MSI-H), HER-2/Neu a pod.), lokalizácie tumoru (sidedness – pravostranné verzus ľavostranné), a preto je dôležité nájsť optimálnu liečebnú stratégiu po iniciálnej (indukčnej) kombinovanej liečbe. Cieľmi deeskaláčnych stratégií je ušetriť pacientov toxicity liečby a zlepšiť kvalitu ich života, dosiahnuť to aj ďalším „uľahčením“ života pacientov (vynechanie častých hospitalizácií, ambulantných návštev, odberov krvi, aplikácií liečby) a v neposlednom rade takto aj znížiť náklady. Samozrejme, nemôže to byť na úkor skrátenia života pacientov.

Hoci stratégie deeskalácie liečby sú zvyčajne súčasťou stratégie liečby a onkológovia ju používajú v každodennej klinickej praxi, chýba dostatočné potvrdenie účinnosti týchto prístupov, najmä v porovnaní s kontinuálnymi stratégiami.

Dôkazy, ktoré podporujú deeskaláčne stratégie, sú väčšinou odvodené od perspektívnych štúdií. Štúdia MRCC06 v Spojenom kráľovstve, ktorá prvá hodnotila liečebné prázdniny pre pacientov s mCRC s dosiahnutím odpovede na liečbu alebo dosiahnutím stability ochorenia po 12 týždňoch chemoterapie, potvrdila menej nežiaducich udalostí a žiadny rozdiel v OS medzi kontinuálnou a intermitentnou liečbou (HR, 0,87; 95 % CI, 0,69 – 1,09; $p = 0,23$) (14).

V klinickej štúdii GISCAD prerušovaná liečba podávaná 5-fluorouracilom plus irinotekanom s 2-mesačnou liečbou a 2-mesačnou prestávkou vykazovali ekvivalentné prežívanie bez progresie (PFS) (HR, 1,03; 95 % CI, 0,81 – 1,29) a OS (HR, 0,88; 95 % IS, 0,69 – 1,14) v porovnaní s pokračovaním v liečbe (15). Naopak, MRC klinická štúdia COIN nedokázala non-inferioritu TH po 5-fluorouracile plus oxaliplatine (OS: HR, 1,08; 95 % CI, 0,97 – 1,21 a PFS: HR, 1,05; 95 % CI, 0,95 – 1,17) (16).

Výsledky prežívania v stratégii udržiavacej liečby sa sledovali v klinickej štúdii OPTIMOX1. FOLFOX nasledovaný udržiavacou liečbou 5-fluorouracilom dosiahol porovnateľnú účinnosť ako kon-

tinuálny FOLFOX (PFS: HR, 1,06; 95 % CI, 0,89 – 1,20; $p = 0,47$ a OS: HR, 0,93; 95 % CI, 0,72 – 1,11; $p = 0,49$) (17).

Pokiaľ ide o stratégiu prerušenia liečby (treatment holidays – TH), závery OPTIMOX2, CAIRO3 a štúdie AIO-0207 preukázali zlepšenie prežívania v ramene udržiavacej liečby v porovnaní s TH (18).

Avšak metaanalýza Berry et al. (19), ktorí hodnotili 11 randomizovaných klinických štúdií vrátane OPTIMOX2, CAIRO3 a AIO-0207, nezaznamenali žiadne klinicky významné zníženie OS pri porovnaní intermitentnej a kontinuálnej stratégie liečby (HR, 1,03; 95 % CI, 0,96 – 1,10; $p = 0,38$).

Podobne vo vyššie uvádzanej analýze pacientov, kde porovnávali samotné TH a udržiavaciu liečbu a následne TH (13), mali podobné OS ($p = 0,461$; TH; $p = 0,080$, kombinovaná stratégia).

Aj keď udržiavacia liečba v niektorých klinických štúdiách ukázala zlepšenie PFS oproti TH, TH zlepšili QoL v niektorých štúdiách (CAIRO3), podobne sa v klinickej štúdii MRC COIN ukázalo, že TH zlepšili sociálne prežívanie (OR, 0,82; 95 % CI, 0,70 – 0,96; $p = 0,016$) a schopnosť plniť svoje úlohy (role functioning) (OR, 0,82; 95 % CI, 0,70 – 0,96; $p = 0,015$) v porovnaní s udržiavacou liečbou (16).

Keďže deeskalácia, resp. iné intermitentné stratégie by mohli ovplyvniť možnosť liečby v druhej línii, v niektorých analýzach sa zaoberali aj touto otázkou.

V uvedenej analýze (13) 25 % pacientov, ktorí nepokračovali v liečbe pre toxicitu, nedostalo druholíniovú liečbu v porovnaní s 19 % pacientov, ktorí si stratégiu TH vybrali ako ponúknutú možnosť liečebnej stratégie. V skupine pacientov s predčasne prerušenou liečbou (väčšinou pacientov, ktorých ochorenie progredovalo do troch mesiacov od začiatku liečby prvej línie) to bolo 49 %.

Záver

Pre pacientov s mCRC, ktorí dosiahnu aspoň stabilizáciu ochorenia po určitom období indukčnej liečby (3 – 4 mesiace), prichádza do úvahy niekoľko možností, a to pokračovanie v indukčnej liečbe do progresie alebo neakceptovateľnej toxicity, prechod na udržiavaciu liečbu (deeskalácia) alebo

ukončenie liečby a observácia (liečebné prázdniny – TH). Stratégie deeskalácie sú bezpečné a efektívne možnosti. TH po úvodnej indukčnej chemoterapii možno zvážiť u klinicky vybraných pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom a aj vzhľadom na chýbanie jasného dôkazu prínosu iných stratégií pre OS zostáva prijateľnou alternatívou.

Optimálna stratégia by sa mala zvoliť individuálne, pre každého konkrétného pacienta, v závislosti od faktorov, ako sú preferencie pacienta, náklady na starostlivosť a potenciálne toxické účinky.

Výber pacientov a rozhodovanie pre rôzne liečebné stratégie po dosiahnutí odpovede na liečbu v prvej línii alebo aspoň dosiahnutie stabilizácie ochorenia je ovplyvňovaný mnohými faktormi. Predĺženie prežívania, ktoré sa v poslednom období dosahuje, je tiež výsledkom mnohých faktorov. Preto ich všetky musíme zohľadniť pri výbere stratégie tak, aby sme dosiahli maximálne predĺženie OS pri maximálnej QoL.

Autor vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov v súvislosti s prípravou odborného článku.

Literatúra

1. Ondrušová M, Španík S, Pšenková M. Vybrané ukazovatele epidemiológie kolorektálneho karcinómu na Slovensku. *Onkológia (Bratisl.)*. 2015;10(4):219-22.
2. Van Cutsem E, Oliveira J. ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(suppl 4):61-63.
3. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, et al. Treatment of patients with late-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *JCO Glob Oncol*. 2020;6(10):414-438.
4. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):e194489.
5. Kasi PM. Treatment Holidays for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(33):3656-3660.
6. Lopes da Silva L, Aguiar PN, D'Alpino R, Dienstmann R. Maintenance therapy following an anti-EGFR-based induction regimen in metastatic colorectal cancer (mCRC): A network meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 40; 4_ Suppl 128, 2022.
7. Adams RA, Fisher DJ, Graham J, et al. Capecitabine versus active monitoring in stable or responding metastatic colorectal cancer after 16 weeks of first-line therapy: Results of the randomised FOCUS4-N trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(33):3693-3704.
8. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): A phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015;385(9980):1843-1852.
9. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmueller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus flu-

oropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): A randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1355-1369.

10. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer, v3. September 10 2021. Accessed September 15 2021.

11. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al; GONO Foundation Investigators. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):497-507.

12. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3314-3324.

13. Garattini SK, Basile D, Bonotto M, et al. Drug Holidays and Overall Survival of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers.* 2021;13(14):3504.

14. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, et al. Comparison of Intermittent and Continuous Palliative Chemotherapy for Advanced Colorectal Cancer: A Multicentre Randomised Trial. *Lancet.* 2003;361(9356):457-464.

15. Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus Continuous Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer: A Randomised "GISCAD" Trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2011;22(5):1236-1242.

16. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus Continuous Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Combination Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Colorectal Cancer: Results of the Randomised Phase 3 MRC COIN Trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):642-653.

17. Tournigand C, Cervantes A, Figuer 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(3):394-400.

18. Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, et al. OPTIMOX2, a Large Randomized Phase II Study of Maintenance Therapy or Chemotherapy-Free Intervals (CFI) after FOLFOX in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (MRC). A GERCOR Study. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(18_Suppl):3504.

19. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Cancer Care Ontario's Gastrointestinal Disease Site Group Continuous versus Intermittent Chemotherapy Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2015;26(3):477-485.

Prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.

I. onkologická klinika LF UK
a Interná-onkologická klinika VŠ
sv. Alžbety, OÚSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
stanislav.spanik@ousa.sk

