

Kapecytabina jest doustnym karbaminianem fluoropirymidyny, prekursorem 5-fluorouracylu. Aktywacja kapecytabiny odbywa się w trzech etapach. Ostatecznie przekształcenie do 5-fluorouracylu jest katalizowane przez fosforylazę tymidynową, której aktywność w komórkach guza jest 4-krotnie większa niż w tkankach zdrowych.

W leczeniu raka jelita grubego stosuje się następujące schematy chemioterapii paliatywnej zawierające kapecytabinę: monoterapia kapecytabiną, XELIRI (kapecytabina + irynotekan), XELOX (kapecytabina + oksaliplatyna), CAPLRI/Bev (bewacyzumab + kapecytabina/irynotekan), CAPOX/Bev (bewacyzumab + kapecytabina/oksalipiatyna).

Analizując skuteczność leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem lub oksaliplatyną w prezentowanych badaniach klinicznych, można stwierdzić, że jest ona porównywalna ze schematami trójlewkowymi: FOLFIRI i FOLFOX, przy jednocześnie obserwowanym nieco korzystniejszym profilu toksyczności. Podsumowując, kapecytabina w monoterapii lub leczeniu skojarzonym jest alternatywą dla systemowej chemioterapii i może być rozważana w leczeniu chorych na przerzutowego raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, chemioterapia paliatywna, kapecytabina, oksaliplatyna, irynotekan.

Kapecytabina w chemioterapii paliatywnej raka jelita grubego – skuteczność i toksyczność

Capecitabine in palliative chemotherapy of colorectal cancer – efficacy and toxicity

Rafał Stec, Lubomir Bodnar, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. Rocznie rozpoznaje się prawie milion nowych zachorowań na ten nowotwór i stwierdza ok. pół miliona zgonów z tej przyczyny [1]. W Polsce każdego roku rozpoznaje się ok. 13 tys. nowych zachorowań. Zwiększenie zachorowalności na raka jelita grubego obserwuje się z wiekiem, począwszy od 40. roku życia, natomiast gwałtowny wzrost następuje od 50. roku życia. Po 65. roku życia notuje się 62% zachorowań u mężczyzn oraz 66% u kobiet. Liczba zgonów po 65. roku życia dotyczy 70% mężczyzn oraz 77% kobiet [2, 3].

W I stopniu zaawansowania wg skali TNM 5-letnie przeżycie można uzyskać u 90% chorych, w II stopniu zaawansowania u 70–85% chorych (IIA: 80–85%, IIB: 70–80%), w III stopniu u 25–80% chorych (IIIA: 65–80%, IIIB: 50–65%, IIIC: 25–50%), a w IV u 5–8% chorych [4, 5].

Szacuje się, że u 40–50% chorych na raka jelita grubego po potencjalnie radykalnym leczeniu chirurgicznym pojawiają się przerzuty w narządach odległych [6, 7].

Przedmiotem niniejszej pracy jest przegląd badań fazy II, III oraz badań rejestracyjnych dotyczących chemioterapii paliatywnej zawierającej kapecytabinę w raku jelita grubego oraz próba przełożenia wyników na możliwości leczenia w Polsce.

Omówienie

Farmakologia kapecytabiny

Kapecytabina jest doustnym karbaminianem fluoropirymidyny, prekursorem 5-fluorouracylu, należącym do grupy antymetabolitów. Aktywacja kapecytabiny odbywa się w następujący sposób:

- I etap: wątroba → 5'-deoxy-5'-fluorocytydyna przy użyciu esterazy karboksylowej,
- II etap: wątroba + komórki guza → 5'-deoxy-5'-fluorourydyna przy użyciu dezaminazy cytydyny,
- III etap: głównie komórki nowotworowe → 5-fluorouracyl (5-FU) przy użyciu fosforylasy tymidynowej (aktywność fosforylasy tymidynowej jest czterokrotnie wyższa w tkance pierwotnych guzów jelita grubego w stosunku do otaczających tkanek).

Mimo ostatecznego przekształcenia do 5-FU, kapecytabina ma odmienny od niego profil toksyczności. Podstawowe różnice polegają na:

- obniżonej toksyczności hematologicznej (neutropenia),
- obniżonej toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (uszkodzenie błon śluzowych przewodu pokarmowego),

Capecitabine is an oral carbamate of fluoropyrimidine, precursor of 5-fluorouracil. Activation of capecitabine proceeds by way of three steps. The final step of conversion to 5-fluorouracil is catalyzed by thymidine phosphorylase, which is four times more active in tumour cells than in healthy tissue. In the treatment of colorectal cancer are used the following schemas of palliative chemotherapy containing capecitabine: monotherapy of capecitabine, XELIRI (capecitabine + irinotecan), XELOX (capecitabine + oxaliplatin), CAPLRI/Bev (bevacizumab + capecitabine/irinotecan), CAPOX/Bev (bevacizumab + capecitabine/oxaliplatin). In the presented clinical trials, the effectiveness of an oral capecitabine in combination with irinotecan or oxaliplatin is comparable to intravenous schemas FOLFIRI and FOLFOX, with a slightly better safety profile. In conclusion, an oral capecitabine in monotherapy or combination is an interesting alternative to intravenous chemotherapy and could be considered in the treatment of metastatic colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, palliative chemotherapy, capecitabine, oxaliplatin, irinotecan.

- częstszej toksyczności skórnej w postaci erytrodstezji dłoniowo-podeszwowej (zespół ręka-stopa).

Czynnikami znacząco wpływającymi na zwiększenie toksyczności kapecytabiny są obniżona aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) oraz znacznie obniżony klirens kreatyniny związany z niewydolnością nerek [8].

Leczenie paliatywne

W leczeniu raka jelita grubego stosuje się następujące schematy paliatywnej chemioterapii paliatywnej zawierające kapecytabinę:

- monoterapia kapecytabiną,
- XELIRI (kapecytabina + irynotekan),
- XELOX (kapecytabina + oksaliplatyna),
- CAPLRI/Bev (bewacyzumab + kapecytabina/irinotekan),
- CAPOX/Bev (bewacyzumab + kapecytabina/oksaliplatyna).

Monoterapia kapecytabiną

Aktywność monoterapii kapecytabiną w pierwszej linii leczenia rozlanego raka jelita grubego została potwierdzona przez Buildinga i wsp. [9] w pracy opublikowanej w 2002 r. Autorzy zestawili dane z dwóch dużych badań klinicznych III fazy z randomizacją, przeprowadzonych przez Hoffa i wsp. [10] oraz Van Cutsema i wsp. [11]. W grupie chorych, u których zastosowano kapecytabinę w porównaniu z grupą leczoną schematem zawierającym leukoworynę i 5-fluorouracyl (schemat Kliniki Mayo – LF w bolusie) uzyskano porównywalne wyniki: 25,7 vs 16,7% obiektywnych odpowiedzi, medianę czasu do progresji choroby 4,6 vs 4,7 mies., mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła zaś 12,9 vs 12,8 mies. (tab. 1).

Chemioterapia oparta na kapecytabinie była obciążona mniejszą toksycznością w porównaniu z chemioterapią prowadzoną wg schematu LF (w bolusie) w zakresie biegunek (wszystkie stopnie toksyczności wg CTC AE) – 48 vs 58%, zapaleń błon śluzowych jamy ustnej (wszystkie stopnie toksyczności) – 24 vs 62%, podobną toksycznością w zakresie wymiotów (wszystkie stopnie toksyczności) oraz większą w zakresie zmian skórnych w postaci zespołu ręka-stopa (wszystkie stopnie toksyczności) – 53 vs 6% (tab. 2).

Schemat XELIRI (kapecytabina + irynotekan)

Efektywność schematu XELIRI wykazano na podstawie dwóch badań – II i III fazy.

W badaniu II fazy, do którego włączono 52 chorych, potwierdzono, że schemat XELIRI jest schematem porównywalnym ze schematami zawierającymi irynotekan, 5-FU i leukoworynę zarówno w zakresie skuteczności (czas trwania odpowiedzi – 7,8 vs 6,5–6,7 mies., czas przeżycia całkowitego – 16,8 vs 15–17,4 mies.). Schemat XELIRI wiązał się z mniejszą częstością występowania neutropenii 3. i 4. stopnia (25 vs 29–40%) oraz biegunek 3. i 4. stopnia (20 vs 28–44%) [12–14] (tab. 3).

W badaniu III fazy CAIRO (*Sequential versus combination chemotherapy with Capecitabine, Irinotecan, and Oxaliplatin in advanced colorectal cancer*) podjęto zagadnienie optymalizacji leczenia rozlanego raka jelita grubego na podstawie sposobu doboru cytostatyków i wartości monoterapii sekwencyjnej w stosunku do wykorzystania schematów wielolekowych w leczeniu pierwszej linii. Do badania zakwalifikowano 820 chorych, których losowo przydzielano do leczenia do dwóch ramion:

- leczonych sekwencyjnie (monoterapie w dwóch pierwszych liniach):
- I linia chemioterapii – monoterapia kapecytabiną (2 × 1250 mg/m² przez 14 dni),
- II linia chemioterapii – monoterapia irynotekaniem (350 mg/m² co 21 dni),
- III linia chemioterapii – skojarzenie kapecytabiny (2 × 1000 mg/m² przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² przez 1. dobę);
- leczonych schematami wielolekowymi:

Tabela 1. Skuteczność monoterapii kapecytabiną w porównaniu ze schematem LF**Table 1.** Efficacy of monotherapy of capecitabine in comparison to LF schema

Schemat chemioterapii	Kapecytabina [%]	5-fluorouracyl + leukoworyna [%]	Wartość p
badacz:			
CR + PR:	25,7	16,7	< 0,0002
SD:	47,8	52,2	
niezależny Komitet:			
CR + PR:	22,4	13,2	< 0,0001
SD:	52,9	57,6	

CR – complete response, odpowiedź całkowita

PR – partial response, odpowiedź częściowa

CR + PR – odpowiedź obiektywna

SD – stable disease, stabilizacja choroby

Tabela 2. Działania niepożądane**Table 2.** Adverse events

Objawy niepożądane [%]	Kapecytabina (n = 596)	Schemat LF (n = 593)	Wartość p
neutropenia	2,2	21,1	< 0,05
hiperbilirubinemia:			
G3	18,3	3,3	< 0,0001
G4	4,5	2,5	0,07
nudności	38	47	< 0,001
biegunka	48	58	< 0,001
zapalenie jamy ustnej	24	62	< 0,001
zespół ręka-stopa	53	6	< 0,001
łyśnienie	6	21	< 0,001
wymioty, zmęczenie	podobnie w obydwu grupach		

- I linia chemioterapii – skojarzenie kapecytabiny (2 × 1000 mg/m² przez 14 dni) z irynotekaniem (350 mg/m² w dniu 1. co 21 dni) – schemat XELIRI,
- II linia chemioterapii – skojarzenie kapecytabiny (2 × 1000 mg/m² przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² w dniu 1.) – schemat XELOX.

W badaniu III fazy CAIRO porównano dwa schematy chemioterapii:

- schemat sekwencyjny:
- I linia chemioterapii – kapecytabina 2 × 1250 mg/m² przez 14 dni,
- II linia chemioterapii – irynotekan 350 mg/m² co 21 dni,
- III linia chemioterapii – kapecytabina 2 × 1000 mg/m² przez 14 dni + oksaliplatyna 130 mg/m² w dniu 1.;
- schemat wielolekowy:
- I linia chemioterapii – kapecytabina 2 × 1000 mg/m² przez 14 dni + irynotekan 350 mg/m² w dniu 1., co 21 dni (XELIRI),
- II linia chemioterapii – kapecytabina 2 × 1000 mg/m² przez 14 dni + oksaliplatyna 130 mg/m² w dniu 1. (XELOX).

Zasadniczym celem omawianego badania (CAIRO) było porównanie leczenia sekwencyjnego pojedynczym cytostatykiem (monoterapia; z wyjątkiem 3 linii postępowania sekwencyjnego) z leczeniem wielolekowym. Analizując wyniki tego badania w zakresie skuteczności, stwierdzono, że

Tabela 3. Skuteczność i objawy niepożądane schematu XELIRI w porównaniu ze schematem zawierającym irynotekan, 5-FU i leukoworynę**Table 3.** Efficacy and adverse events of XELIRI schema in comparison to irinotecan, 5-fluorouracyl and leucovorin

Wyniki (n = 52)	
overall response:	
CR	0%
PR	50% (31–35%*)
CR + PR + SD	71%
czas trwania odpowiedzi	7,8 mies. (6,5–6,7*)
czas przeżycia całkowitego	16,8 mies. (15–17,4*)
Działania niepożądane	
neutropenia 3., 4. stopnia	25% (29–40%*)
biegunka 3., 4. stopnia	20% (28–44%*)
inne objawy toksyczności 3., 4. stopnia rzadziej występujące: wymioty, bóle jamy brzusznej, nudności, zespół ręka-stopa	

* schematy oparte na irynotekanie, 5-FU i leukoworynie

CR – complete response, odpowiedź całkowita

PR – partial response, odpowiedź częściowa

CR + PR – odpowiedź obiektywna

SD – stable disease, stabilizacja choroby

zastosowanie schematu wielolekowego w porównaniu ze schematem sekwencyjnym powoduje:

- zwiększenie częstości odpowiedzi obiektywnych w I linii chemioterapii (odpowiedzi całkowite + odpowiedzi częściowe: 41 vs 20%, $p < 0,0001$),
- zwiększenie częstości kontroli choroby w I linii chemioterapii (odpowiedzi całkowite + odpowiedzi częściowe + stabilizacja choroby: 87 vs 74%, $p < 0,0001$),
- wydłużenie mediany czasu do progresji choroby w I linii chemioterapii (7,8 vs 5,8 mies., $p = 0,0002$).

Skuteczność w kolejnych liniach chemioterapii (czas do progresji choroby w II i III linii chemioterapii, częstość obiektywnych odpowiedzi w II i III linii chemioterapii, częstość kontroli choroby w II i III linii chemioterapii) nie osiągnęły znaczącości statystycznej (tab. 4.).

Biorąc pod uwagę wszystkie linie chemioterapii, toksyczność w obu grupach była podobna z wyjątkiem zespołu ręka-stopa (3. stopień), którego częstość występowania była większa w grupie chorych leczonych w sposób sekwencyjny w porównaniu z grupą chorych leczonych schematami wielolekowymi [15]. Badanie to nie wykazało przewagi żadnej ze strategii terapeutycznych (tab. 5.).

Schemat XELOX (kapecytabina + oksaliplatyna)

W 2008 r. na Cassidy i wsp. opublikowali wyniki badania fazy III z randomizacją porównującego powyższe schematy w pierwszej linii przerzutowego raka jelita grubego [16].

Pierwotnie badanie zakładało porównanie ze sobą wyłącznie dwóch schematów:

- XELOX: kapecytabina $2 \times 1000 \text{ mg/m}^2$ przez 14 dni + oksaliplatyna 130 mg/m^2 w dniu 1. co 21 dni,

Tabela 4. Skuteczność leczenia sekwencyjnego i kombinacyjnego
Table 4. Efficacy of sequential and combination treatment

	Leczenie sekwencyjne	Leczenie kombinacyjne	Wartość p
odpowiedzi obiektywne CR + PR:			
I linia	20%	41%	< 0,0001
II linia	10%	12%	0,46
III linia	4%	NA	
CR + PR + SD:			
I linia	74%	87%	< 0,0001
II linia	71%	63%	0,06
III linia	57%	NA	
czas przeżycia całkowitego (miesiące)	16,3	17,4	0,3281
przeżycia jednoroczne	64%	67%	0,38
czas do progresji choroby (miesiące):			
I linia	5,8	7,8	0,0002
II linia	8,7	10,3	0,15
III linia	10,3	NA	

CR – complete response, odpowiedź całkowita

PR – partial response, odpowiedź częściowa

CR + PR – odpowiedź obiektywna

SD – stable disease, stabilizacja choroby

Tabela 5. Toksyczność leczenia sekwencyjnego i kombinacyjnego (wszystkie linie chemioterapii)

Table 5. Toxicity of sequential and combination treatment (all lines of chemotherapy)

Działanie niepożądane	Leczenie sekwencyjne		Leczenie kombinacyjne		Wartość p
	3. stopień	4. stopień	3. stopień	4. stopień	
neutropenia	4	1	6	1	0,19
małopłytkowość	1	< 1	1	< 1	0,99
niedokrwistość	< 1	< 1	< 1	< 1	0,18
neutropenia z gorączką	4	1	6	1	0,18
nudności	8	0	9	< 1	0,45
biegunka	21	2	23	4	0,23
wymioty	6	1	9	< 1	0,16
zapalenie jamy ustnej	3	0	1	< 1	0,15
zespół ręka-stopa	13	–	7	–	0,004
neuropatia	2	< 1	3	0	0,18
suma 3. i 4. stopnia	68	67	0,61		

- FOLFOX-4: oksaliplatyna 85 mg/m² przez pierwszą dobę, leukoworyna 200 mg/m² we wlewie 2-godzinny, 5-FU 400 mg/m² w bolusie oraz 5-FU 600 mg/m² we wlewie 22-godzinny w dniach 1. i 2. co 14 dni.

Do obu grup włączono 634 chorych. W trakcie badania podjęto decyzję o zmianie założonego protokołu, włączono kolejnych 1401 chorych, randomizując ich do 4 grup:

- grupa I: XELOX + placebo 7,5 mg/kg co 21 dni (*n* = 350),
- grupa II: XELOX + bewacyzumab 7,5 mg/kg co 21 dni (*n* = 350),
- grupa III: FOLFOX-4 + placebo 5 mg/kg co 14 dni (*n* = 351),
- grupa IV: FOLFOX-4 + bewacyzumab 5 mg/kg co 14 dni (*n* = 350).

Bewacyzumab lub placebo podawano w 30–90-minutowym wlewie w dniu 1. przed każdym podaniem oksaliplatyny.

Porównując oba schematy nieuwzględniające podawania dodatkowo bewacyzumabu lub placebo, stwierdzono, że mediana czasu do progresji choroby była niezamienne krótsza w grupie chorych leczonych programem XELOX i wyniosła 7,3 vs 7,7 mies. w grupie chorych leczonych programem FOLFOX (HR 0,96; 97,5% CI 0,80–1,16).

Po włączeniu do leczenia w każdej grupie bewacyzumabu lub placebo (analizą porównawczą objęto całościowo obie grupy) mediana czasu do progresji choroby przy zastosowaniu obu schematów uległa wydłużeniu bez uzyskania znamiennej statystycznej i wyniosła przy stosowaniu schematu XELOX 8,0 mies., a schematu FOLFOX 8,5 mies. (HR 1,04; 97,5% CI 0,93–1,16). Częstość obiektywnych odpowiedzi w obydwu grupach była jednaka i wyniosła 37% (*odds ratio* 1,00; 97,5% CI 0,81–1,23), a mediana czasu przeżycia całkowitego była nieznacznie dłuższa przy leczeniu schematem XELOX – 19,8 vs 19,6 mies. przy użyciu schematu FOLFOX (HR 0,99; 97,5% CI 0,88–1,12) (tab. 6.).

Ważnym aspektem każdej terapii onkologicznej jest jej tolerancja, która może być czynnikiem decydującym o zastosowaniu danego schematu chemioterapii. W powyższym badaniu częstość objawów niepożądanych 3. i 4. stopnia w 2 grupach chorych: FOLFOX-4/FOLFOX-4 + placebo oraz XELOX/XELOX + placebo wyniosła odpowiednio 70 i 69% oraz 25 i 12%. Powyższe dane wskazują na podobną liczbę objawów niepożądanych 3. stopnia i mniejszą 4. stopnia w grupie chorych leczonych schematem XELOX (tab. 7.).

Uaktualnienie wyników tego badania po 12-miesięcznej dodatkowej obserwacji przedstawiono w styczniu 2009 r. na zjeździe ASCO (*Gastrointestinal Cancers Symposium*). Nie wykazano przewagi żadnego z ww. schematów w zakresie skuteczności, jak również znacznych różnic w zakresie toksyczności. Na podstawie opublikowanych danych potwierdzono alternatywność obu schematów w I linii chemioterapii przerzutowego raka jelita grubego [17] (tab. 8.).

Połączenie kapecytabiny z oksaliplatyną znalazło również zastosowanie w II linii chemioterapii przerzutowego raka jelita grubego. Skuteczność potwierdzono wynikami porównawczego (tzw. *noninferiority*) badania fazy III z randomizacją, opublikowanego przez Rothenberga i wsp. [18]. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była mediana czasu do progresji choroby, która wyniosła dla schematu FOLFOX-4 4,8 mies., a dla schematu XELOX 4,7 mies. (HR 0,97; 95% CI 0,83–1,14). Drugorzędowy końcowy punkt badania dotyczył mediany czasu przeżycia całkowitego, która była porównywalna dla obu schematów i wyniosła odpowiednio 12,6 i 11,9 mies. (tab. 9.).

Analizując tolerancję obu schematów, w grupie chorych leczonych wg programu XELOX w porównaniu z grupą osób poddanych terapii wg schematu FOLFOX-4 stwierdzono mniejszą liczbę objawów niepożądanych 3. stopnia, odpowiednio 59 vs 63%, oraz 4. stopnia, odpowiednio 5 vs 23%. Zestawienie dotyczące toksyczności zawarto w tabeli 10.

Tabela 6. Skuteczność leczenia schematami XELOX i FOLFOX-4 w I linii chemioterapii

Table 6. Efficacy of XELOX in comparison to FOLFOX-4 in first line chemotherapy

	Grupa I FOLFOX-4/FOLFOX-4 + placebo/FOLFOX-4 + bewacyzumab	Grupa II XELOX/XELOX + placebo/XELOX + bewacyzumab	HR	97,5% CI
mediana czasu do progresji choroby (miesiące)	8,5	8,0	1,04	0,93–1,16*
mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)	7,6	7,5	1,00	0,85–1,18
odpowiedzi obiektywne:				
badacz:	48%	47%	0,94+	0,77–1,15*
IRC*	37%	37%	1,00+	0,81–1,23
mediana czasu przeżycia całkowitego (miesiące)	19,6	19,8	0,99	0,88–1,12
mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (miesiące)	6,3	5,9	1,08	0,97–1,20

* – Independent Response Review Committee

+ – odds ratio

• – górna granica 97,5% CI < 1,23, nie uzyskano przewagi

▪ – dolna granica 97,5% CI > 0,66, nie uzyskano przewagi

Tabela 7. Toksyczność schematów XELOX i FOLFOX-4 w I linii chemioterapii
Table 7. Toxicity of XELOX and FOLFOX-4 in first line chemotherapy

Działanie niepożądane	Grupa I (n = 649) FOLFOX-4/FOLFOX-4 + + placebo		Grupa II (n = 655) XELOX/XELOX + + placebo	
	3. stopień	4. stopień	3. stopień	4. stopień
neutropenia	27	16	6	< 1
małopłytkowość	3	< 1	6	< 1
anoreksja	3	0	2	0
astenia	3	< 1	4	< 1
nudności	5	0	5	0
biegunka	11	< 1	19	1
wymioty	4	0	5	0
zapalenie jamy ustnej	2	0	1	0
zespół ręka-stopa	1	–	6	–
neuropatia	4	0	4	0
suma 3. i 4. stopnia	70	25	69	12

Tabela 8. Skuteczność i śmiertelność schematów XELOX i FOLFOX-4 – uaktualnienie wyników
Table 8. Efficacy and mortality of XELOX in comparison to FOLFOX-4 – update results

	Grupa I FOLFOX-4/FOLFOX-4 + + placebo/FOLFOX-4 + + bewacyzumab	Grupa II XELOX/XELOX + + placebo/XELOX + + bewacyzumab	HR	97,5% CI
czas przeżycia całkowitego (miesiące)	19,5	19,8	0,95	0,85–1,06
przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (%)	24	26		
śmiertelność (w obrębie 60 dni, z wszystkich przyczyn) (%)	3,4	2,3		
śmiertelność (związana z leczeniem, do 28 dni po ostatniej dawce leku) (%)	2,1	1,7		
	Grupa I FOLFOX-4	Grupa II XELOX		
czas przeżycia całkowitego (miesiące)	17,7	18,8	0,87	0,72–1,05

Tabela 9. Skuteczność leczenia schematami XELOX i FOLFOX-4 w II linii chemioterapii
Table 9. Efficacy of XELOX in comparison to FOLFOX-4 in second line chemotherapy

	Grupa I (n = 314) FOLFOX-4	Grupa II (n = 313) XELOX	HR	97,5% CI
mediana czasu do progresji choroby (miesiące)	4,8	4,7	1,97	0,83–1,14*
mediana czasu przeżycia całkowitego (miesiące)	12,6	11,9	1,03	0,87–1,23
mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)	6,2	5,6	1,15	0,79–1,68
odpowiedzi obiektywne: badacz: IRC*	18% 12%	20% 15%	1,19+ 1,28+	0,79–1,77 0,81–2,01
mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (miesiące)	4,0	4,1	0,96	0,81–1,12

* – Independent Response Review Committee

+ – odds ratio

* – górna granica 95% CI < 1,3, nie uzyskano przewagi

Tabela 10. Toksyczność schematów XELOX i FOLFOX-4 w II linii chemioterapii
Table 10. Toxicity of XELOX and FOLFOX-4 in second line chemotherapy

Działanie niepożądane	Grupa I (n = 308) FOLFOX-4		Grupa II (n = 311) XELOX	
	3. stopień	4. stopień	3. stopień	4. stopień
neutropenia	65	43	14	0
małopłytkowość	6	1	8	2
anoreksja	6	0	11	0
astenia	13	1	10	0
zmęczenie	26	1	22	0
nudności	8	0	12	0
biegunka	14	1	59	3
wymioty	10	0	10	0
zapalenie jamy ustnej	4	0	1	0
zespół ręka-stopa	2	–	11	–
neuropatia	5	0	1	0
suma 3. i 4. stopnia	193 (63%)	70 (23%)	183 (59%)	15 (5%)

Schematy FUFOX I CAPOX

Oprócz schematów XELOX i FOLFOX, oksaliplatinę w połączeniu z 5-FU i leukoworyną lub kapecytabiną stosuje się w następujących schematach chemioterapii:

- FUFOX: oksaliplatyna 50 mg/m² we wlewie 2-godzinnym, LV 500 mg/m² we wlewie 2-godzinnym, 5-FU 2000 mg/m² we wlewie 22-godzinnym w dniach: 1., 8., 15. i 22. co 5 tygodni; po 5 cyklach oksaliplatinę podaje się tylko w dniach 1. i 15. w celu redukcji ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej;
- CAPOX: oksaliplatyna 70 mg/m² w dniach 1. i 8.; kapecytabina 2 × 1000 mg/m² w dniach 1.–14. co 3 tyg.; po 7 cyklach oksaliplatinę podaje się tylko w dniu 1. w celu redukcji ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej.

W 2008 r. Arkenau i wsp. [19] opublikowali wyniki badania klinicznego fazy III z randomizacją porównującego ze sobą zastosowanie powyższych schematów chemioterapii u chorych na rozlanego raka jelita grubego. Autorzy szczególnie uwagę zwrócili na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych w wieku powyżej 70. roku życia, którzy stanowili aż 30% ogólnej liczby chorych włączonych do badania. Analizą objęto 468 chorych, w tym 138 chorych w wieku powyżej 70. roku życia. Istotą tej analizy było z jednej strony porównanie schematu CAPOX i FUFOX u chorych powyżej 70. roku życia, a drugiej porównanie ze sobą dwóch grup wiekowych powyżej i poniżej 70. roku życia leczonych tymi schematami chemioterapii.

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupą chorych leczonych schematem CAPOX i FUFOX w wieku < 70. i > 70. roku życia w zakresie: obiektywnych odpowiedzi – 52 vs 49% oraz czasu do progresji choroby – 7,5 vs 7,6 mies. (HR 1,07; 95% CI 0,86–1,34, *p* = 0,54). Podobnej różnicy nie zaobserwowano w grupie chorych powyżej 70. roku życia w zakresie czasu do progresji choroby (7,6 vs 7,9 mies. odpowiednio dla CAPOX vs FUFOX) oraz w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (14,2 vs 14,4 mies. odpowied-

nio dla CAPOX vs FUFOX). Zasadnicza różnica dotyczyła mediany czasu przeżycia całkowitego chorych < 70. i > 70. roku życia, która była krótsza u chorych > 70. roku życia w porównaniu z chorymi < 70. roku życia, wynosząc odpowiednio 14,4 vs 18,8 mies. (HR 1,37; 95% CI 1,07–1,76, *p* = 0,03) (tab. 11.).

W zakresie toksyczności niehematologicznych 3. i 4. stopnia w grupie chorych > 70. roku życia w porównaniu z grupą chorych < 70. roku życia obserwowano większą częstość biegunek – 21 vs 12%, nudności – 11 vs 8%, wymiotów – 9 vs 4%, natomiast rzadziej obserwowano neuropatię obwodową – 12 vs 21%. W zakresie toksyczności hematologicznych 3. i 4. stopnia, u chorych > 70. roku życia w porównaniu z grupą chorych < 70. roku życia częściej występowała neutropenia – 9 vs 6%, niedokrwistość – 4 vs 2% oraz trombocytopenia – 4 vs 1% (tab. 12.).

Schemat CAPLRI/Bev (bewacyzumab + kapecytabina/irynotekan) i schemat CAPOX/Bev (bewacyzumab + kapecytabina/oksaliplatyna)

Obecnie nie ma jeszcze ostatecznych wyników (dostępna jest jedynie tzw. *interim analysis*, czyli analiza okresowa opublikowana na kongresie ASCO w 2008 r.) trwającego badania klinicznego II fazy z randomizacją z zastosowaniem schematów CAPLRI/Bev i CAPOX/Bev [20]:

- CAPOX/Bev: oksaliplatyna 130 mg/m² dożylnie w dniu 1., co 21 dni, bewacyzumab 7,5 mg/kg dożylnie w dniu 1., co 21 dni, kapecytabina 2 × 1000 mg/m² doustnie przez 14 dni, co 21 dni;
- CAPLRI/Bev: irynotekan 200 mg/m² dożylnie w dniu 1., co 21 dni, bewacyzumab 7,5 mg/kg dożylnie w dniu 1., co 21 dni, kapecytabina 2 × 1000 mg/m² doustnie przez 14 dni, co 21 dni.

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności obu programów chemioterapii CAPOX/Bev vs CAPLRI/Bev nie wykazano istotnych różnic w czasie do progresji choroby

Tabela 11. Skuteczność leczenia schematami CAPOX i FUFOX w I linii chemioterapii**Table 11.** Efficacy of CAPOX in comparison to FUFOX in first line chemotherapy

	Wiek < 70. roku życia (n = 330)	Wiek ≥ 70. roku życia (n = 138)	FUFOX ≥ 70. roku życia (n = 63)	CAPOX ≥ 70. roku życia (n = 75)
mediana czasu do progresji choroby (miesiące)	7,5	7,6	7,9	7,6
mediana czasu przeżycia całkowitego (miesiące)	18,8	14,4	14,4	14,2
odpowiedzi (%):				
CR + PR	52	49	54	46
CR	5	2	2	3
PR	47	47	52	43
SD	26	23	19	27

CR – complete response, odpowiedź całkowita

PR – partial response, odpowiedź częściowa

CR + PR – odpowiedź obiektywna

SD – stable disease, stabilizacja choroby

Tabela 12. Toksyczność schematów FUFOX i CAPOX w I linii chemioterapii**Table 12.** Toxicity of FUFOX and CAPOX in first line chemotherapy

Objawy niepożądane 3. i 4. stopnia (%)	Wiek < 70. roku życia (n = 330)	Wiek ≥ 70. roku życia (n = 138)	FUFOX ≥ 70. roku życia (n = 63)	CAPOX ≥ 70. roku życia (n = 75)
neutropenia	6	9	6	10
małopłytkowość	1	4	2	5
niedokrwistość	2	4	8	1
l. całkowita	13	20	–	–
nudności	8	11	13	9
biegunka	12	21	22	19
wymioty	4	9	11	6
zapalenie błon śluzowych	2	2	3	1
zespół ręka-stopą (stopień 2./3.)	7	8	3	11
l. całkowita	47	45	–	–

– 10,4 vs 12,1 mies. ($p = 0,27$), czasie przeżycia całkowitego – 46 vs 40 zgonów ($p = 0,55$), jak również obiektywnych odpowiedziach na leczenie – 53 vs 55% (tab. 13.).

W zakresie toksyczności 3. i 4. stopnia w grupie chorych leczonych schematem CAPLRI/Bev w porównaniu z grupą chorych leczonych schematem CAPOX/Bev obserwowano znamienne statystycznie mniejszą częstość biegunek – 16 vs 21%, neuropatii obwodowej – 0 vs 25%, zespołu ręka-stopą – 8 vs 11% oraz trombocytopenii 0 vs 6%, natomiast częściej występowała neutropenia 10 vs 2%. Toksyczność związana bezpośrednio ze stosowaniem bewacyzumabu była porównywalna w obu grupach (tab. 14.).

Podsumowanie

Kapecytabina jest doustnym cytostatykiem stosowanym w leczeniu paliatywnym chorych na raka jelita grubego. Można ją podawać zarówno w I czy II, jak i III linii chemioterapii paliatywnej w raku okrężnicy i odbytnicy. Na podstawie przedstawionych badań klinicznych fa-

zy II i III wykazano możliwość leczenia kapecytabiną w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z irynotekaniem (XELIRI) lub oksaliplatyną (XELOX, CAPOX, FUFOX) oraz w połączeniu z bewacyzumabem (CAPOX/Bev, CAPLRI/Bev).

Analizując skuteczność leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem lub oksaliplatyną w prezentowanych badaniach klinicznych, można stwierdzić, że jest ona porównywalna z uzyskaną w trakcie stosowania schematów trójlekowych: FOLFIRI i FOLFOX, przy jednocześnie obserwowanym nieco korzystniejszym profilu toksyczności schematów zawierających kapecytabinę.

Ponadto, kapecytabina umożliwia podawanie chemioterapii bez konieczności całonocnej hospitalizacji, w schematach 3-tygodniowych, dzięki czemu chorzy są w stanie prowadzić mniej ograniczoną aktywność życiową. Analizując pojedyncze koszty leków, leczenie kapecytabiną w polichemioterapii lub monoterapii jest leczeniem droższym od porównywanych schematów chemioterapii, ale jeżeli dodatkowo uwzględni się koszty hospitalizacji chorych, sto-

Tabela 13. Skuteczność leczenia schematami CAPOX/Bev i CAPLRI/Bev w I linii chemioterapii
Table 13. Efficacy of CAPOX/Bev in comparison to CAPLRI/Bev in first line chemotherapy

	CAPOX/Bev	CAPLRI/Bev	Wartość p
mediana czasu do progresji choroby (miesiące)	10,4	12,1	0,27
mediana czasu przeżycia całkowitego (miesiące)	26,7	NA	0,55
odpowiedzi (%)			
CR + PR	53	55	–
CR	5	6	–
PR	48	49	–
SD	29	28	–

CR – complete response, odpowiedź całkowita

PR – partial response, odpowiedź częściowa

CR + PR – odpowiedź obiektywna

SD – stable disease, stabilizacja choroby

Tabela 14. Toksyczność schematów CAPOX/Bev i CAPLRI/Bev w I linii chemioterapii
Table 14. Toxicity of CAPOX/Bev and CAPLRI/Bev in first line chemotherapy

Objawy niepożądane	CAPOX/Bev		CAPLRI/Bev	
	3. stopień	4. stopień	3. stopień	4. stopień
neutropenia	2	0	8	2
małopłytkowość	6	0	0	0
biegunka	21	0	16	0
zespół ręka-stopa	11	0	8	0
neuropatia	24	1	0	0
objawy niepożądane: związane z bewacyzumabem (%)				
zator/zakrzepica	3	2	4	1
nadciśnienie tętnicze	4	0	3	0
krwotok, krwawienie	1	0	0	0
choroba niedokrwienna/zawał	0	0	0	1
przetoka jelitowo-żołądkowa	0	0	0	1

sowanie kapecytabiny staje się terapią tańszą, co udowodniono na przykładzie porównania kosztów chemioterapii programami XELOX i FOLFOX-6 ($p < 0,001$) [21].

Podsumowując, kapecytabina w monoterapii lub leczeniu skojarzonym jest alternatywą dla systemowej chemioterapii i może być rozważana w leczeniu chorych na przerzutowego raka jelita grubego.

Piśmiennictwo

1. Steward BW, Kleihues P. World Cancer Report. IARC Press, Lyon 2003; 198.
2. Nowacki M, Bielecki K, Drews M. Nowotwory jelita grubego. W: Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce. Szawłowski AW, Szmidt J (red.). Fundacja-Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa 2003; 226.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarnowski W, Zatoński. Nowotwory złośliwe jelita grubego. W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2006; 43-46.
4. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. Ann Surg 2002; 236: 416-21.
5. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin 2004; 54: 295-308.
6. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1997; 40: 15-24.
7. Nowacki MP. Rak jelita grubego. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski M (red.). Borgis, Warszawa 2006; 889-907.
8. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. Clin Therapeutics 2005; 27: 23-44.
9. Twelves C; Xeloda Colorectal Cancer Group. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. Eur J Cancer 2002; 38 Suppl 2: 15-20.
10. 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 a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001; 19: 2282-92.
11. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001; 19: 4097-106.
12. Patt YZ, Lee FC, Liebmann JE, et al. Capecitabine plus 3-weekly irinotecan (XELIRI regimen) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: phase II trial results. Am J Clin Oncol 2007; 30: 350-7.
13. 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: 1041-7.
14. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin

- combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30.
15. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135-42.
 16. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-12.
 17. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial of first-line XELOX vs. FOLFOX-4 for patients with metastatic colorectal cancer (MCR): Updated overall survival results; 26 months. American Society for Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, January 15–17, 2009, San Francisco 2009.
 18. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1720-6.
 19. Arkenau HT, Graeven U, Kubicka S, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil/leucovorin or capecitabine in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7: 60-4.
 20. Reinacher-Schick A, Kubicka S, Freier W, et al. Activity of the combination of bevacizumab (Bev) with capecitabine/irinotecan (Caplri/Bev) or capecitabine/oxaliplatin (Capom/Bev) in advanced colorectal cancer (ACRC): A randomized phase II study of the AIO Colorectal Study Group (AIO trial KRK 0604). ASCO 2008.
 21. Maniadas N, Fragoulakis V, Pectasides D, Fountzilias G. XELOX versus FOLFOX6 as an adjuvant treatment in colorectal cancer: an economic analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 797-805.

Adres do korespondencji

lek. Rafal Stec
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel./faks +48 22 681 84 37
e-mail: drrafals@wp.pl