

W latach 2002–2003 w Wielkopolskim Centrum Onkologii 18 pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego poddanych było leczeniu preparatem Xeloda. Byli to chorzy w IV stopniu zaawansowania z przerzutami odległymi do płuc i/lub wątroby, w przedziale wiekowym 28–75 lat. W przypadku 12 pacjentów stwierdza się poprawę, przez co odsetek odpowiedzi wynosi 67 proc., przy czym u 7 z nich reakcja ta była bardzo wyraźna – zmniejszenie się poziomu markera CEA o więcej niż 50 proc. W przypadku 6 pacjentów stwierdzono progresję choroby (33 proc.). Większość działań niepożądanych miała nasilenie od łagodnych do umiarkowanych. Najczęstszym objawem toksycznym był zespół ręka-stopa. Nie występował znaczący spadek stężenia Hb oraz leukopenia. Jedynymi działaniami w stopniu III były: zespół ręka-stopa i biegunka, działania toksyczne w stopniu IV nie występowały. Tolerancja leczenia była dobra. Terapia jest wygodna dla pacjenta, ponieważ umożliwia leczenie w domu, a doustna forma leku jest bardziej przez nich akceptowana. Składa się to na poprawę jakości życia chorych, ich komfort psychiczny i fizyczny. Stosowanie leku doustnie w warunkach domowych pozwala na obniżenie kosztów opieki nad pacjentem w warunkach szpitalnych, zmniejszenie liczby dni spędzonych w szpitalu oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji w celu leczenia działań niepożądanych (infekcji, neutropenii, zapalenia jamy ustnej). Przedstawione wyniki dotyczą pacjentów nadal leczonych preparatem Xeloda i należy się spodziewać, że w przypadku wielu chorych dotychczasowa regresja choroby może ulec zmianie.

*Słowa kluczowe:* chemioterapia paliatywna, Xeloda, rozsiany rak jelita grubego.

# Xeloda w leczeniu rozsianego raka jelita grubego

– doniesienie wstępne

*Xeloda in therapy of metastatic colorectal cancer*

– *initial results*

Jerzy Załuski, Renata Szoszkiewicz

Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

## WSTĘP

Rak jelita grubego jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem w Polsce. Rocznie stwierdza się ok. 10–11 tys. zachorowań, co oznacza 10 proc. wszystkich nowych zachorowań na nowotwory w naszym kraju. Rozsiew tego nowotworu dotyczy ponad 50 proc. chorych, czyli 6–8 tys. pacjentów [1–3]. Na tym etapie zaawansowania choroby jedynie niewielki procent pacjentów leczonych z powodu raka jelita grubego może odnieść korzyść z leczenia miejscowego (chirurgia i radioterapia), a zasadniczą metodą zahamowania postępu choroby jest chemioterapia [2, 4].

Celem chemioterapii w zaawansowanej chorobie nowotworowej jest zmniejszenie dolegliwości, poprawa jakości życia i ostatecznie przedłużenie życia. Niespełna 10 proc. chorych z rozsianym rakiem jelita grubego leczonych paliatywną chemioterapią przeżywa 2 lata. Średnie przeżycie pacjentów w okresie uogólnienia choroby wynosi 6–9 mies. [2]. Rola chemioterapii paliatywnej w przypadkach raków jelita grubego w ostatnich latach była przedmiotem wielu doświadczeń klinicznych. Badania te wykazały niekwestionowany, korzystny wpływ tego leczenia na jakość życia chorych [3–5].

Wyniki wielu badań publikowanych w ostatnich 5 latach wiążą duże nadzieje z doustnymi pochodnymi fluoropirymidolowymi, takimi jak np. Xeloda (Capecitabina). Jej działanie można porównać do ciągłego wlewu kroplowego, ponieważ zapewniają stałe niewielkie stężenie 5Fu w surowicy, co zwiększa ekspozycję komórek nowotworowych na działanie cytostatyku i zmniejsza ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych skutków ubocznych [6–8, 15]. Stosowanie Xelody umożliwia poprawę jakości życia pacjentów poprzez [8, 12, 14]:

- ▶ możliwość przyjmowania leku w warunkach domowych,
- ▶ poprawę tolerancji leczenia,
- ▶ zmniejszenie liczby powikłań związanych ze standardowym podawaniem leku dożylnie,
- ▶ ograniczenie liczby wizyt w szpitalu.

Xeloda jest doustnym prekursorem cytotoksycznej cząsteczki 5-Fluorouracylu. Farmakologicznie leczenie Xelodą naśladuje przedłużony wlew dożylny fluorouracylu [7, 15]. Lek jest aktywowany w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-Fu fosforylaza tymidynowa osiąga wyższe stężenie w tkance guza niż w tkankach zdrowych [2, 10]. Dzięki temu organizm jest poddany w mniejszym stopniu ekspozycji na

*In the years 2002–2003, 18 patients received Xeloda treatment in the Wielkopolska Cancer Centre due to metastatic colorectal cancer. This group included patients with distant metastases to lungs and liver, between 28–75 years age. There were complete or partial responses in the case of 12 patients (67%). In addition, a very distinct effect of chemotherapy was observed in the case of 7 patients – decrease of CEA by approximately 50%. In the case of 6 patients disease progression was found (33%). The Xeloda therapy was well tolerated and most of the toxicities were generally rare and/or mild. The main adverse event observed was the hand-foot syndrome. There were no cases of serious hematologic toxicity in this study and the commonest side-effects, i.e. hand and foot syndrome, diarrhoea and stomatitis. Serious adverse events did not occur. Myelosuppression was minimal or absent. The therapy has a favourable safety profile and the convenience of an oral administration. Toxic manifestations are easily managed with a significant reduction in the frequency of hospitalisations and medical resource use, as shown in appropriate studies. The presented results are based on patients who are still treated with Xeloda and a long term response rate may change.*

*Key words: palliative chemotherapy, Xeloda, metastatic colorectal cancer.*

działanie cytostatyczne leku, natomiast substancja czynna osiąga wyższe stężenie w tkankach guza [7, 9]. W porównaniu ze standardowym schematem 5-Fluorouracyl/leukoworyna (5-Fu w dawce 425 mg/m<sup>2</sup>/dz, LV w dawce 20 mg/m<sup>2</sup>/dz przez 5 dni, co 28 dni, podawane dożylnie) [4, 7], leczenie Xelodą oznacza większy odsetek odpowiedzi, np. 18,9 proc. vs 15 proc. [8], 24,8 proc. vs 15,5 proc. [6], a nawet 26,6 proc. vs 17,9 proc. [11]. Lepsza odpowiedź idzie w parze z co najmniej porównywalnym czasem do progresji schorzenia oraz analogicznym czasem przeżycia całkowitego [11, 13]. Dodatkowo zwraca się uwagę na klinicznie istotny wyższy odsetek odpowiedzi u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie uzupełniające 5-Fu (21 proc. vs 8 proc.) [6].

Xeloda odznacza się dobrym profilem tolerancji – w porównaniu ze schematem 5-Fu/LV występuje statystycznie znamienne mniej działań niepożądanych wymagających leczenia, takich jak [6]:

- ▶ zapalenia błony śluzowej jamy ustnej 51 proc. vs 72 proc.,
- ▶ nudności 60 proc. vs 75 proc.,
- ▶ biegunki 63 proc. vs 70 proc.

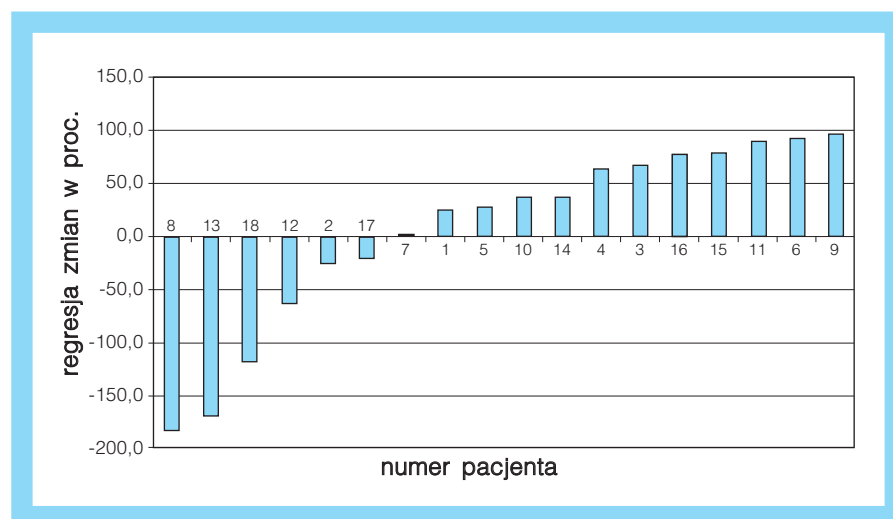
Hospitalizacja z powodu działań niepożądanych zdarzała się istotnie rzadziej u pacjentów leczonych Xelodą niż u pacjentów

otrzymujących 5-Fu/LV (11,4 proc. vs 20,4 proc. analiza obejmująca 1 207 pacjentów) [6].

Szczególnie dotyczyło to zapaleń błony śluzowej przewodu pokarmowego (1 hospitalizacja u pacjentów przyjmujących Xelodę i 21 hospitalizacji w grupie 5-Fu/LV) i powikłań neutropenii (1 vs 17 hospitalizacji) odpowiednio [13].

## MATERIAŁY I METODY

W latach 2002–2003 w Wielkopolskim Centrum Onkologii 18 pacjentów z powodu rozlanego raka jelita grubego było poddanych leczeniu preparatem Xeloda. Pacjenci byli leczeni standardowo wg schematu: 1 250 mg/m<sup>2</sup> podawane 2 razy dziennie (rano i wieczorem, odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2 500 mg/m<sup>2</sup>) przez 14 dni, następnie 7 dni przerwy (cykl 21). Wszyscy pacjenci leczeni preparatem Xeloda to chorzy w IV stopniu zaawansowania z przerzutami odległymi do płuc i/lub wątroby, w przedziale wiekowym 28–75 lat. Większość pacjentów miała dolegliwości ogólne, jak osłabienie, ból, utrata masy ciała, brak łaknienia. Do leczenia zakwalifikowano pacjentów, u których możliwe było udokumentowanie przerzutów przed leczeniem oraz monitorowanie leczenia za pomocą technik obrazowania, jak: RTG, KT, USG i poziomu markerów w krwi.



Ryc. Odpowiedź na leczenie – monitorowanie markerem CEA

Tab. 1. Odpowiedź na leczenie preparatem Xeloda

Numer pacjenta	Wiek	Płeć	Stan zaawan.	Liczba kursów	Marker CEA			USG jamy brzusznej		
					przed leczeniem	po leczeniu	regresja zmian proc.	przed leczeniem	po leczeniu	regresja zmian proc.
1	28	M	IV	6	6	4,5	25,0	50	50	0,0
2	36	M	IV	7	422	530	-25,6	39	40	-2,6
3	50	M	IV	5	13,4	4,3	67,9	60	37	38,3
4	56	K	IV	2	52,6	18,8	64,3	0	0	0,0
5	60	K	IV	4	36	26	27,8	0	0	0,0
6	61	K	IV	3	40,8	115,5	-183,1	0	0	0,0
7	61	K	IV	4	476	471	1,1	55	54	1,8
8	61	M	IV	8	11060	780	92,9	70	51	27,1
9	62	M	IV	7	8290	222,6	97,3	68	90	-32,4
10	63	M	IV	3	790	496,6	37,1	52	45	13,5
11	64	M	IV	7	7	0,7	90,0	10	11	-10,0
12	66	M	IV	9	69,3	113,4	-63,6	74	84	-13,5
13	67	K	IV	4	43,4	117	-169,6	45	47	-4,4
14	70	K	IV	5	9,9	6,2	37,4	4	4	0,0
15	71	M	IV	4	3,7	4,5	-21,6	40	30	25,0
16	71	M	IV	8	167	37,7	77,4	40	40	0,0
17	71	M	IV	5	19,7	4,1	79,2	30	15	50,0
18	75	M	IV	7	66,2	144,4	-118,1	43	50	-16,3
średnia	61		IV	5,4	1198,5	172,1	6,4	37,8	36,0	4,3
mediana	63		IV	5,0	48,0	75,6	32,5	41,5	40,0	0,0

Przeprowadzone analizy poddane zostały testom statystycznym. Dla wszystkich analizowanych zmiennych przeprowadzono analizę rozkładu z wykorzystaniem testu Shapiro-Wilka. Ze względu na brak rozkładu normalnego do oceny wartości środkowej poszczególnych zmiennych podano, oprócz średniej, także medianę. Dokonano analizy korelacji pomiędzy liczbą kursów leczenia a stopniem poprawy i nasileniem objawów ubocznych po leczeniu.

## WYNIKI

Badana grupa 18 pacjentów w większości jest w trakcie leczenia z poprawą lub stabilizacją (tab. 1.). W przypadku 12 pacjentów stwierdza się poprawę, przez co

odsetek odpowiedzi wynosi 67 proc., przy czym u 7 z nich reakcja ta była bardzo wyraźna – zmniejszenie się poziomu markera CEA o więcej niż 50 proc. (ryc.). W przypadku 6 pacjentów stwierdzono progresję choroby (33 proc.).

W obliczeniach stwierdzono duże rozbieżności pomiędzy średnią arytmetyczną a medianą. Analiza rozkładu z wykorzystaniem testu Shapiro-Wilka wykazała, że analizowane zmienne nie wykazują rozkładu normalnego. W takim przypadku mediana jest statystyką lepiej określającą wartości centralne danych niż średnia.

Szczegółowe analizy wykazały, że u pacjentów leczonych Xelodą ogólnie zaobserwowano regresję zmian nowotworowych. Poprawa markerów CEA była wyraźna i wynosiła 31,9

proc. (mediana). Korelacja pomiędzy liczbą kursów a wielkością zmian nowotworowych nie była jednak istotna statystycznie.

Skutki uboczne leczenia stwierdzono u 8 pacjentów (44 proc. poddanych leczeniu) (tab. 1.). W większości był to zespół rękostopa (7 pacjentów), biegunka (4) i objawy hemotologiczne (2). Wykazano statystycznie, że zaobserwowane objawy uboczne nie są skorelowane z liczbą kursów leczenia.

Poddani terapii pacjenci wykazywali ogólnie dobrą tolerancję na leczenie. Doustna forma leku jest bardziej akceptowana przez pacjentów. Taka terapia nie wymaga hospitalizacji i zwiększa przez to komfort życia chorego, pod względem psychicznym i fizycznym.

Tab. 2. Skutki uboczne leczenia

Numer pacjenta	Liczba kursów lecz.	Ręka-stopa I stopień	Biegunka	Hematologiczne
1	6	0	0	0
2	7	0	0	0
3	5	3	1	0
4	2	2	2	0
5	4	0	0	0
6	3	1	0	1
7	4	2	2	0
8	8	0	0	0
9	7	0	0	1
10	3	0	0	0
11	7	1	1	0
12	9	1	0	0
13	4	0	0	0
14	5	0	0	0
15	4	0	0	0
16	8	1	0	0
17	5	0	0	0
18	7	0	0	0

## DYSKUSJA

Wyniki leczenia paliatywnego Xelodą w rozsianym raku jelita grubego w naszym ośrodku należy uznać za zadowalające. W większości chorych w wyniku leczenia uzyskano dobry efekt w postaci poprawy jakości życia, zmniejszenie dolegliwości ogólnych, ograniczenie rozsiewu choroby, a ostatecznie przedłużenie życia całkowitego. Istotnym elementem wskazującym na znaczne ograniczenie rozsiewu choroby jest udokumentowanie przerzutów przed włączeniem leczenia oraz ich monitorowanie za pomocą technik obrazowania, jak: RTG i/lub KT klatki piersiowej, USG i/lub KT jamy brzusznej oraz oznaczanie antygenu rakowo- płodowego (CEA). U większości pacjentów w wyniku leczenia uzyskano znaczny spadek markera CEA oraz poprawę w postaci zmniejszenia wielkości zmian przerzutowych w badaniach obrazowych.

Odsetek pacjentów reagujących na leczenie, wynoszący 67 proc.

należy uznać za bardzo dobry w porównaniu do odsetka odpowiedzi podawanej w literaturze. Należy jednak podkreślić, że prowadzone badania są nadal w toku i pacjenci ci nie ukończyli jeszcze terapii. Po skończeniu leczenia będzie to wartość znacznie niższa, gdyż zakwalifikowani pacjenci pochodzili z grupy o zaawansowanym stopniu choroby nowotworowej. W związku z tym można przypuszczać, że wyniki leczenia mogą być zbliżone do podawanej w literaturze zagranicznej, czyli w granicach 19 do 27 proc. [6, 8, 11, 16].

Bardzo ważnym aspektem leczenia Xelodą okazała się dobra tolerancja leczenia pacjentów. Skutki uboczne leczenia stwierdzono u 44 proc. poddanych leczeniu. Odsetek ten odpowiada wartościom podanym w informacji o leku podawanym przez producenta [17]. W większości był to charakterystyczny dla Xelody zespół ręka-stopa, ale występowała też biegunka i objawy hematologiczne.

## WNIOSKI

- ▶ Większość pacjentów leczonych Xelodą odpowiedziała na leczenie i stwierdzono u nich poprawę stanu ogólnego.
- ▶ Analizy wykazały regresję zmian nowotworowych pod względem spadku poziom CEA i zmniejszenie zmian przerzutowych w badaniach obrazowych.
- ▶ Większość działań niepożądanych miała nasilenie od łagodnych do umiarkowanych. Najczęstszym objawem toksycznym był zespół ręka-stopa. Nie występował znaczący spadek stężenia Hb i leukopenia. Jedynym działaniem w stopniu III był zespół ręka-stopa oraz biegunka, a działania toksyczne w stopniu IV nie występowały.
- ▶ Tolerancja leczenia była dobra. Terapia jest wygodna dla pacjenta poprzez umożliwienie leczenia w domu, a doustna forma leku jest bardziej akceptowana przez pacjentów. Składa się to na poprawę jakości życia chorych, ich komfort psychiczny i fizyczny.
- ▶ Stosowanie leku doustnie w warunkach domowych pozwala na obniżenie kosztów opieki nad pacjentem w warunkach szpitalnych, zmniejszenie liczby dni spędzonych w szpitalu oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji w celu leczenia działań niepożądanych (infekcji, neutropenii, zapaleń jamy ustnej).
- ▶ Należy podkreślić, że pacjenci są nadal leczeni preparatem Xeloda oraz prowadzona jest nadal obserwacja kliniczna całej grupy pacjentów w celu oceny wyników odległych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Nowacki MP, Bujko K, Malinowski Z, Siedlecki P. *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów*. W: *Nowotwory jelita grubego*, A. Kułakowski, E. Towpik (red.) Warszawa 1997; 149-61.
2. Nowacki M. *Chemioterapia w skojarzonym leczeniu raków okrężnicy*. Farmacja Polska 1999; 56: 18-27.
3. Drews M, Szmeja J, Paszkowski J, Wierzbicki T, Załuski J, Fundowicz D. *Skojarzone leczenie raka jelita grubego*.

- go. Wiadomości lekarskie 1997; 50, supl. 1 (1): 114-6.
4. Jaskóła K, Nowacki MP. *Chemioterapia paliatywna w przypadkach raków jelita grubego*. Nowa Medycyna 1999; 88: 37-40.
  5. Cunningham D, Coleman R. *New options for outpatient chemotherapy – the role of oral fluoropyrimidines*. Cancer Treatment Reviews 2001; 27 (4): 211-20.
  6. Hoff PM, Ansari R, Batist G. *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*. Journal of Clinical Oncology 2001; 19 (8): 2282-92.
  7. Joshua DIE, Coia LR, Alberts SR. *Colorectal and anal cancer*. In: *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (red.). PRR, Melville 2002; 295-316.
  8. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J. *Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study*. Journal of Clinical Oncology 2001; 19 (21): 4097-106.
  9. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E. *First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favourable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin*. Annals of Oncology 2002; 13: 566-75.
  10. Maroun JA. *Capecitabine in the management of colorectal cancer*. Expert Rev. Anticancer Ther 2001; 1 (3): 327-33.
  11. Twelves C. *Can capecitabine replace 5-Fu/LV in combination with oxaliplatin for the treatment of advanced colorectal cancer?* Oncology-New York 2002; 16 (12): 23-6.
  12. Pentheroudakis G, Twelves C. *The rational development of capecitabine from the laboratory to the clinic*. Anticancer Research 2002; 22 (6B): 3589-96.
  13. Cassidy J. *Potential of Xeloda in colorectal cancer and other solid tumors*. Oncology 1999; 57: 27-32.
  14. Twelves C, Boyer M, Findlay M. *Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma*. European Journal of Cancer 2001; 37 (5): 597-604.
  15. Schuller J, Cassidy J, Dumont E. *Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2000; 45 (4): 291-7.
  16. Brito RA, Medgyesy D, Żukowski TH. *Fluoropyrimidines: A critical evaluation*. Oncology 1999; 57: 2-8.
  17. Roche Pharmaceuticals. *Xeloda Capecitabine – informacja o leku*. Roche Polska, Warszawa 2002.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Jerzy Załuski**  
 Oddział Chemioterapii  
 Wielkopolskie Centrum Onkologii  
 ul. Garbary 15  
 61-866 Poznań