

## Sebastian Ochenduszko

Klinika Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

# Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego: FOLFOX czy XELOX?

Systemic treatment of advanced colorectal cancer: FOLFOX or XELOX?

### Adres do korespondencji:

lek. Sebastian Ochenduszko  
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków  
tel.: (012) 424 88 58, (012) 424 88 59  
tel./faks: (012) 424 88 59  
e-mail: [oche@poczta.onet.pl](mailto:oche@poczta.onet.pl)

### STRESZCZENIE

Schematy chemioterapii oparte na oksaliplatynie w połączeniu z fluoropirimidynami są jednym ze standardów postępowania w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego. Kapecytabina jest doustną pochodną fluoropirimidyn wykazującą równą skuteczność w monoterapii raka jelita grubego co podawany dożylnie 5-fluorouracyl. Ostatnio opublikowano wyniki kilku randomizowanych badań klinicznych III fazy porównujących skuteczność oraz tolerancję leczenia schematów XELOX (kapecytabina + oksaliplatyna) i FOLFOX/FUOX/FUFOX (przedłużony wlew dożylny 5-fluorouracylu + oksaliplatyna) w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego. Wyniki kilku badań wskazują na nieco niższą skuteczność schematu XELOX w porównaniu z FOLFOX, a wstępne dane z dwóch innych badań udowadniają, iż schematy XELOX i FOLFOX są porównywalne pod względem skuteczności. Po dodaniu bewacyzumabu skuteczność obu schematów jest nadal porównywalna, choć wydaje się, że bewacyzumab w większym stopniu zwiększa aktywność chemioterapii XELOX niż FOLFOX, a w jednym badaniu obserwacyjnym średnie przeżycia bez progresji choroby były nieznacznie dłuższe w grupie leczonej z zastosowaniem schematu XELOX + bewacyzumab.

Toksyczność leczenia związana ze stosowaniem obu schematów nie różni się znamienne. Na podstawie dostępnych danych wydaje się, iż schemat FOLFOX pozostaje standardem w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego.

**Słowa kluczowe:** oksaliplatyna, 5-fluorouracyl, kapecytabina, XELOX, FOLFOX, bewacyzumab

### ABSTRACT

Chemotherapy with oxaliplatin and fluoropyrimidines is one of the standard regimens for treatment of advanced colorectal cancer in the first-line setting. Capecitabine is an oral fluoropyrimidine showing equal efficacy in monotherapy of colorectal cancer as intravenous 5-fluorouracil. Recently, the results of few randomized phase III trials comparing the efficacy and tolerability of XELOX (capecitabine + oxaliplatin) vs. FOLFOX/FUOX/FUFOX (infusional 5-fluorouracil + oxaliplatin) regimens in the first-line treatment of advanced colorectal cancer have been published. The results of few studies indicate marginally inferior activity of XELOX, whereas preliminary data from other two studies prove that XELOX and FOLFOX have equal efficacy. After adding bevacizumab, the activity of the two regimens remains comparable, however it seems that bevacizumab increases the activity of XELOX regimen more compared to FOLFOX, and in one observational study progression free survival in XELOX + bevacizumab arm was slightly longer. Toxicity of these two regimens does not differ significantly. Based on available data, it seems that FOLFOX remains the standard treatment regimen for advanced colorectal cancer in the first-line setting.

**Key words:** oxaliplatin, 5-fluorouracil, capecitabine, XELOX, FOLFOX, bevacizumab

## Wstęp

Leczenie chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego raka jelita grubego wiąże się z koniecznością stosowania chemioterapii systemowej. Postępowanie to ma głównie charakter paliatywny, polegający na maksymalnym zmniejszeniu objawów choroby oraz przedłużeniu życia pacjenta, przy zachowaniu odpowiedniej jego jakości. Postęp w leczeniu systemowym zaawansowanego raka jelita grubego w ciągu ostatnich kilku lat umożliwił uzyskiwanie przeżyć całkowitych przekraczających 24 miesiące, a w 26–49% przeżyć 5-letnich przy zastosowaniu leczenia operacyjnego przerzutów w wątrobie [1]. Połączenie fluoropirymidyn z oksaliplatiną i/lub irinotekaniem oraz przeciwciałami monoklonalnymi jest obecnie standardem postępowania. Przez wiele lat 5-fluorouracyl (5-FU) stanowił podstawę schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu raka jelita grubego. Jednakże z końcem lat 90. ubiegłego wieku na rynku pojawiły się doustne pochodne fluoropirymidyn, które znacznie poprawiają komfort leczenia pacjentów. Jedną z nich jest kapecytabina (CAP), która wykorzystując wysokie stężenie fosforylasy tymidylanowej w tkankach raka jelita grubego, generuje powstawanie 5-FU preferencyjnie w komórkach guza [2]. Wchłanianie kapecytabiny w przewodzie pokarmowym jest procesem szybkim i efektywnym, ponieważ biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi około 80%. Wyniki dwóch badań randomizowanych III fazy wskazują na równą skuteczność kapecytabiny i 5-FU podawanego dożylnie w bolusie w terapii I linii rozsianego raka jelita grubego [3–5], aczkolwiek ich interpretacja powinna uwzględniać niższą aktywność przeciwnowotworową i wyższą toksyczność 5-FU stosowanego w krótkim wstrzyknięciu w porównaniu z ciągłym wlewem tego leku. Ostatnio ukazały się wyniki kilku randomizowanych badań III fazy porównujących skuteczność oraz toleran-

cję leczenia z zastosowaniem schematów chemioterapii opartych na oksaliplatinie w połączeniu z wlewem dożylnym 5-FU lub kapecytabiną. Poniżej omówiono wyniki tych badań.

## XELOX czy FOLFOX?

W badaniu hiszpańskim *Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (SCGTD)* [6] 348 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej schemat XELOX (kapecytabina *p.o.* 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 razy dziennie przez 14 dni plus oksaliplatiną 130 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniu 1. co 3 tygodnie) lub FUOX (ciągły wlew *i.v.* 5-FU 2250 mg/m<sup>2</sup> przez 48 godzin w dniach 1., 8., 15., 22., 29. i 36. plus oksaliplatiną 85 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1., 15., i 29. co 6 tygodni). Wyniki badania przedstawiono w tabeli 1.

Nie odnotowano znamiennej różnicy w zakresie średniego czasu do progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy) między badanymi grupami. Jakkolwiek również w przypadku pozostałych punktów obserwacji schematy XELOX i FUFOX nie różniły się między sobą statystycznie, to należy zwrócić uwagę na fakt, iż odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz czasy przeżycia całkowitego były nieco krótsze w grupie chorych leczonych schematem XELOX. Według autorów prawdopodobną przyczyną różnic było częstsze stosowanie wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej u pacjentów leczonych schematem XELOX (26% vs. 16%;  $p = 0,032$ ).

Schematy charakteryzowały się podobnym profilem toksyczności, aczkolwiek w grupie chorych leczonych schematem XELOX rzadziej obserwowano biegunkę w stopniu 3/4 (14% vs. 24%,  $p = 0,027$ ) oraz zapalenie śluzówki jamy ustnej w stopniu 1/2 (28% vs. 43%,  $p = 0,005$ ), zaś w grupie XELOX częściej występował

**Tabela 1. Skuteczność schematów XELOX i FUOX na podstawie badania SCGTD [6]**

**Table 1. Efficacy of XELOX and FUOX regimens according to the SCGTD [6]**

	XELOX	FUOX	p
Średni czas do progresji (miesiące)	8,9	9,5	0,153
Przeżycia całkowite (miesiące)	18,1	20,8	0,145
Odsetek przeżyć rocznych (%)	66,3	71,5	
Odsetek przeżyć 2-letnich (%)	35,7	44,8	
Czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	6,0	6,9	0,203
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (%)	37	46	0,154
Średni czas trwania odpowiedzi (miesiące)	9,2	9,4	0,430
Odsetek kontroli guza (%)	66	71	NS

NS (*non significant*) — nieistotne statystycznie

zespół ręka–stopa w stopniu 1/2 (14% vs. 5%,  $p = 0,009$ ) oraz hiperbilirubinemia w stopniu 1/2 (37% vs. 21%,  $p = 0,001$ ). W każdej grupie 27% pacjentów zakończyło leczenie przedwcześnie z powodu nieakceptowalnej toksyczności. Śmiertelność 60-dniowa wyniosła 2% w grupie chorych leczonych schematem XELOX i 3% w grupie, w której stosowano FUOX.

Autorzy badania zwracają uwagę na większą wygodę leczenia w związku ze stosowaniem kapecytabiny drogą doustną, w przeciwieństwie do dożylnego podawania 5-FU w schemacie FUOX wiążącego się z częstymi wizytami pacjentów w szpitalu. Mimo nieco niższych odsetków odpowiedzi oraz średnich przeżyć całkowitych obserwowanych w grupie leczonej kapecytabiną autorzy uważają, iż schemat XELOX jest alternatywą dla schematu FUOX.

Porschen i wsp. [7] porównali skuteczność schematów opartych na oksaliplatynie w połączeniu z kapecytabiną lub 5-FU w terapii I linii raka jelita grubego w stadium rozsiewu u 474 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy leczonej z zastosowaniem schematu CAPOX (kapecytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 razy dziennie *p.o.*, w dniach 1.–14. plus oksaliplatyna 70 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1. i 8., powtarzane co 22 dni) lub FUFOX (oksalipłaty-na 50 mg/m<sup>2</sup> *i.v.*, a następnie leukoworyna 500 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* plus 5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup> jako 22-godzinny wlew w dniach 1., 8., 15. i 22., powtarzane co 36 dni).

Średnie czasy przeżycia wolnego od progresji wyniosły 7,1 miesiąca w grupie leczonej z zastosowaniem schematu CAPOX oraz 8 miesięcy w grupie FUFOX [iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*): 1,17;  $p = 0,117$ ]. Średnie czasy przeżycia całkowite wynosiły odpowiednio 16,8 miesiąca oraz 18,8 miesiąca HR: 1,12;  $p = 0,26$ ). Odsetki odpowiedzi nie różniły się istotnie (48% dla CAPOX oraz 54% dla FUFOX;  $p = 0,7$ ). Tolerancja obu schematów chemioterapii była dobra i porównywalna, a mielotoksyczność w stopniu 3/4 występowała rzadko. Najczęstszym objawem toksyczności niehematologicznej

3/4 stopnia była neuropatia obwodowa (27% w grupie FUFOX vs. 25% w grupie CAPOX). Częstość występowania innych objawów toksycznych w stopniu 3/4, takich jak nudności, wymioty, biegunki oraz zapalenie śluzówki jamy ustnej, nie różniła się znamienne między badanymi grupami. W grupie leczonej z zastosowaniem schematu CAPOX znacznie częściej obserwowano zespół ręka–stopa stopnia 2/3 ( $p = 0,028$ ).

Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania był czas wolny od progresji choroby. Różnica 0,9 miesiąca na korzyść schematu FUFOX jest niższa od istotnej klinicznie różnicy wynoszącej 2 miesiące, jednak zdaniem autorów — ze względu na przekroczenie górnej granicy 95% przedziału ufności — nie można wykluczyć mniejszej skuteczności schematu CAPOX.

Na konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2007 roku przedstawiono wstępne wyniki francuskiego badania III fazy również porównującego schematy FOLFOX i XELOX [8]. W badaniu tym 306 pacjentów z rozsianym rakiem jelita grubego w ramach terapii I linii przydzielono do grupy leczonej z zastosowaniem schematu XELOX ( $n = 156$ : kapecytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* 2 razy dziennie w dniach 1.–14., oksaliplatyna 130 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniu 1., co 3 tygodnie) lub FOLFOX6 ( $n = 150$ : oksaliplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniu 1., leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> 2-godzinny wlew *i.v.*, następnie 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w bolusie, następnie 2400–3000 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* przez 46 godzin, co 2 tygodnie) przez 6 miesięcy. Przedstawiono wyniki skuteczności leczenia dla 284 pacjentów oraz tolerancji dla 304 chorych (tab. 2).

W badaniu francuskim wykazano, iż schematy XELOX i FOLFOX6 charakteryzują się porównywalną skutecznością w leczeniu I linii raka jelita grubego w stadium rozsiewu. Nie wykazano różnic w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie, czasów przeżycia bez progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, chociaż w tym ostatnim przypadku — w przeciwieństwie do badania hiszpańskiego i niemieckiego — rysuje się tendencja do dłuż-

**Tabela 2. Skuteczność oraz tolerancja leczenia XELOX vs. FOLFOX-6 [8]**

**Table 2. Efficacy and tolerability of treatment with XELOX vs. FOLFOX-6 [8]**

	XELOX	FOLFOX-6	p
Odsetek odpowiedzi	46%	46%	
Średnie przeżycia bez progresji choroby (miesiące)	9,3	9,7	
Średnie przeżycia całkowite (miesiące)	19,9	18,4	
Zespół ręka–stopa (stopień 3/4)	3%	0%	0,21
Małopłytkowość (stopień 3/4)	12%	5%	0,052
Biegunka (stopień 3/4)	12%	7%	0,1
Gorączka neutropeniczna (stopień 3/4)	0%	6%	0,001
Neuropatia (stopień 3/4)	8%	19%	0,003

szych przeżyć w grupie XELOX. Oba schematy charakteryzowały się porównywalną tolerancją leczenia, przy czym u chorych leczonych z zastosowaniem schematu XELOX znamienne rzadziej obserwowano gorączkę neutropeniczną oraz neuropatię w stopniu 3/4.

## Połączenia z bewacyzumabem

W badaniu TREE [9] 147 pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego uprzedniego nieleczonych, przydzielono losowo do 3 grup chorych leczonych chemioterapią, w których oksaliplatynę podawano w schematach: FOLFOX6 (oksalipiatyna 85 mg/m<sup>2</sup> *i.v.*, leukoworyna 350 mg, 5-FU bolus *i.v.* 400 mg/m<sup>2</sup> i 2400 mg/m<sup>2</sup> ciągle wlew *i.v.* przez 46 godzin), bFOL (oksalipiatyna 85 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1. i 15., LV 20 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* i bolus *i.v.* 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15. co 4 tygodnie) oraz CapOX (oksalipiatyna 130 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniu 1., kapecytabina 1000–850 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* 2 razy dziennie przez 14 dni). Z chwilą zatwierdzenia bewacyzumabu (BEV) przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do stosowania w połączeniu z chemioterapią I linii w rozsiałym raku jelita grubego, dołączono go do wszystkich grup badania. Badanie podzielono na 2 okresy: TREE-1 (bez bewacyzumabu) oraz TREE-2 (z bewacyzumabem). Do grupy z bewacyzumabem włączono kolejnych 213 pacjentów. Równocześnie z powodu znacznej toksyczności obserwowanej w grupie chorych leczonych z zastosowaniem schematu CapOX, zredukowano dawkę kapecytabiny do 850 mg/m<sup>2</sup> 2 razy dziennie *p.o.* przez 14 dni co 3 tygodnie. Wyniki badania przedstawiono w tabeli 3.

W badaniu wykazano, iż dodanie bewacyzumabu poprawia wyniki leczenia we wszystkich grupach. Schemat bFOL okazał się najmniej skuteczny. W pierwszym okresie badania (bez bewacyzumabu) skuteczność schematu CapOX w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi oraz średniego czasu do progresji była znac-

nie niższa niż schematu FOLFOX. Natomiast po dołączeniu do obu schematów bewacyzumabu ich skuteczność była porównywalna. Połączenie kapecytabiny oraz oksaliplatyny było dobrze tolerowane (toksyczność porównywalna ze schematem FOLFOX), szczególnie w drugim okresie badania, w którym dawkę kapecytabiny zredukowano.

Pierwotnym założeniem randomizowanego badania III fazy NO16966 [10, 11] było porównanie skuteczności schematu FOLFOX4 (oksalipiatyna 85 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniu 1., leukoworyna 200 mg/m<sup>2</sup>/d. *i.v.* w ciągu 2 godzin, następnie 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>/d. *i.v.* w bolusie i 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/d. *i.v.* we wlewie 22-godzinny w dniach 1. i 2.) i XELOX (oksalipiatyna 130 mg/m<sup>2</sup> *i.v.*, kapecytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* 2 razy dziennie w dniach 1.–14., co 3 tygodnie) w I linii terapii rozsiałego raka jelita grubego. Do obu grup badania włączono 634 pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego, ale kiedy okazało się, iż dodanie bewacyzumabu do schematu IFL znacznie poprawia wyniki leczenia [12], kolejnych 1400 pacjentów poddano randomizacji 2 × 2 do grup leczonych z zastosowaniem schematów FOLFOX + BEV (5 mg/kg co 2 tygodnie), FOLFOX + placebo, XELOX + BEV (7,5 mg/kg co 3 tygodnie) oraz XELOX + placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było wykazanie równej skuteczności schematów FOLFOX4 i XELOX w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji oraz udowodnienie poprawy skuteczności leczenia po dołączeniu bewacyzumabu. Wyniki badania przedstawiono w tabelach 4–6.

W pierwszym okresie badania (bez bewacyzumabu) przeżycia bez progresji choroby były nieco niższe w grupie XELOX i wyniosły 7,4 miesiąca wobec 8,6 miesiąca w grupie FOLFOX-4 (tab. 4). Dodanie bewacyzumabu znamienne wydłużyło te przeżycia. Jednakże rozpatrując oba schematy oddzielnie, okazuje się, iż tylko w przypadku schematu XELOX dołączenie przeciwciała monoklonalnego przyczyniło się do znamiennego statystycznie wydłużenia tych przeżyć (9,3 miesiąca vs. 7,4 miesiąca, *p* = 0,0026). W grupie leczonej z zastosowa-

Tabela 3. Wyniki badania TREE [9]

Table 3. Results of the TREE study [9]

	FOLFOX		bfol		CapOX	
	– BEV (n = 49)	+ BEV (n = 71)	– BEV (n = 50)	+ BEV (n = 70)	– BEV (n = 48)	+ BEV (n = 72)
Całkowity odsetek odpowiedzi	41%	52%	20%	39%	27%	46%
Średni czas do progresji (miesiące)	8,7	9,9	6,9	8,3	5,9	10,3
Przeżycia 18-miesięczne	53%	63%	50%	63%	49%	68%
Przeżycia całkowite (miesiące)	19,2	26,0	17,9	20,7	17,2	27,0
Toksyczność (stopień 3/4) ogółem	75%	66%	42%	59%	73%	54%

Tabela 4. Średnie przeżycia bez progresji w grupach leczonych z zastosowaniem bewacizumabu i bez niego w badaniu NO 16966 [10, 11]

Table 4. Median progression free survival in treatment arms with and without bevacizumab in NO 16966 trial [10, 11]

	Średnie przeżycia wolne od progresji (miesiące)		
	- BEV	+ BEV	p
FOLFOX-4 + XELOX	8,0	9,4	0,0023
Schemat XELOX	7,4	9,3	0,0026
Schemat FOLFOX4	8,6	9,4	0,1871

Tabela 5. Porównanie skuteczności schematów FOLFOX-4 i XELOX w badaniu NO16966 [10,11]

Table 5. Comparison of efficacy of FOLFOX-4 and XELOX regimens in the NO16966 trial [10,11]

	FOLFOX + FOLFOX/placebo + FOLFOX/BEV	XELOX + XELOX/placebo + XELOX/BEV	Współczynnik ryzyka [HR] (97,5% przedział ufności)
Liczba pacjentów	1017	1017	
Średnie przeżycia wolne od progresji (miesiące)	8,5	8,0	1,04 (0,93–1,16)
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie	48%	47%	0,94 (0,77–1,15)
Średnie przeżycia całkowite (miesiące)	19,6	19,8	0,99 (0,88–1,12)
Średni czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	6,3	5,9	1,08 (0,97–1,20)
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	7,6	7,5	1,0 (0,85–1,18)

niem FOLFOX + BEV również uzyskano wydłużenie średnich przeżyć bez progresji, ale nie była to różnica znamienne (9,4 miesiąca vs. 8,6 miesiąca,  $p = 0,1871$ ). Tym samym po dołączeniu bewacizumabu średnie przeżycia wolne od progresji choroby w badanych grupach stały się porównywalne.

Niestety, po dodaniu bewacizumabu do schematów chemioterapii przeżycia całkowite chorych (drugorzędowy punkt końcowy badania) nie uległy znamienemu wydłużeniu (21,3 miesiąca w grupie leczonej BEV vs. 19,9 miesiąca w grupie przyjmującej placebo,  $p = 0,077$ ), choć widoczny jest trend w kierunku ich poprawy. Autorzy badania uważają, iż fakt podawania w tym badaniu pacjentom bewacizumabu przez średnio 6 miesięcy zamiast do progresji choroby może być tego przyczyną.

Niemniej jednak dane z badania NO16966 potwierdzają wyniki badania II fazy TREE, w którym dołączenie bewacizumabu wydłużyło przeżycia wolne od progresji w grupach leczonych z zastosowaniem schematów

FOLFOX i XELOX, przy czym efekt ten jest znacznie wyraźniejszy w grupie chorych przyjmujących kapecytabinę.

Analiza średnich przeżyć wolnych od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) u wszystkich pacjentów leczonych schematem FOLFOX (grupy: FOLFOX, FOLFOX + placebo i FOLFOX + BEV) oraz u wszystkich pacjentów leczonych schematem XELOX (grupy: XELOX, XELOX + placebo i XELOX + BEV) udowadnia równą skuteczność tych schematów chemioterapii (8,5 miesiąca w grupie FOLFOX wobec 8,0 miesięcy w grupie XELOX). Również pod względem drugorzędowych punktów końcowych badania (całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, średnie przeżycia całkowite, średni czas do niepowodzenia leczenia i średni czas trwania odpowiedzi na leczenie) nie wykazano znamienych statystycznie różnic między tymi schematami (tab. 5).

Podobny jest również odsetek objawów toksycznych w stopniu 3/4 wynikających z leczenia, przy czym u pa-

cjentów leczonych schematem XELOX znacznie rzadziej obserwowano neutropenię w stopniu 3/4, gorączkę neutropeniczną i epizody żylną chorobę zakrzepowo-zatorową w stopniu 3/4, a częściej biegunkę w stopniu 3 i zespół ręka–stopa w stopniu 3 (tab. 6).

Na podstawie przedstawionych wyników autorzy badania NO16966 uznali schemat XELOX za równie skuteczny co FOLFOX4 oraz potwierdzili wcześniejsze dane wskazujące na korzyści z dołączenia bevacyzumabu do chemioterapii.

Dwa duże badania obserwacyjne, czyli prowadzone głównie w Europie badanie *First-line Standard Chemotherapy Regimens in Metastatic Colorectal Cancer — Bevacizumab Expanded Access Trial* (FIRST BEAT) [13] oraz trwające w Stanach Zjednoczonych badanie *Bevacizumab Regimen-Investigation of Treatment Effect* (BRiTE) [14] oceniają skuteczność oraz tolerancję leczenia I linii raka jelita grubego różnymi schematami chemioterapii w połączeniu z bevacyzumabem. Wstępne wyniki z tych badań dotyczące przeżyć wolnych od progresji dla schematów FOLFOX i XELOX przedstawiono w tabeli 7. W badaniu FIRST BEAT średnie przeżycia wolne od progresji choroby w grupach leczonych z zastosowaniem schematów FOLFOX i XELOX są niemal identyczne

(10,6 vs. 10,7 miesiąca), zaś w badaniu BRiTE przeżycia te są nieco dłuższe w grupie XELOX (10,0 vs. 11,2 miesiąca).

## Podsumowanie

Wyniki przedstawionych powyżej badań nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie równej skuteczności schematu XELOX i FOLFOX. W kilku badaniach [6, 7, 9] schematy chemioterapii z kapecytabiną charakteryzowały się nieco niższą skutecznością leczenia niż schematy chemioterapii z dożylnym wlewem 5-FU. Z kolei na podstawie wstępnych danych z badania francuskiego [8] oraz wyników badania NO16966 [10, 11] można uznać te schematy za równie skuteczne. Wydaje się, iż w przypadku dołączenia bevacyzumabu skuteczność obu schematów jest nadal porównywalna, choć w badaniu BRiTE [14] osiągnięto nieco dłuższe przeżycia w grupie chorych leczonych z zastosowaniem schematu XELOX, a wyniki badań TREE [9] i NO16966 [10, 11] wskazują, iż dodanie bevacyzumabu wyraźniej zwiększa skuteczność schematów z kapecytabiną niż z wlewem dożylnym 5-fluorouracylu. Być może zatem istnieje

**Tabela 6. Nasilenie toksyczności leczenia w grupach leczonych z zastosowaniem schematów FOLFOX-4 i XELOX w badaniu NO16966 [10, 11]**

**Table 6. Treatment toxicity in FOLFOX-4 and XELOX arms in NO16966 trial [10, 11]**

	FOLFOX + FOLFOX/placebo	XELOX + XELOX/placebo
Nasilenie objawów toksycznych w stopniu 3/4 (ogółem)	78%	71,5%
Neutropenia w stopniu 3/4	44%	7%
Gorączka neutropeniczna	4,8%	0,9%
Epizody żylną chorobę zakrzepowo-zatorową w stopniu 3/4	6,3%	3,8%
Neuropatia czuciowa w stopniu 3/4	17%	17%
Biegunka w stopniu 3	11%	19%
Zespół ręka–stopa w stopniu 3	1%	6%
Zaburzenia kardiologiczne w stopniu 3/4	1,4%	0,9%
Zakończenie leczenia wynikające w toksyczności	25%	26%

**Tabela 7. Wstępne wyniki z badań FIRST BEAT [13] i BRiTE [14] dotyczące grup leczonych z zastosowaniem schematów FOLFOX i XELOX**

**Table 7. Preliminary results from FIRST BEAT [13] and BRiTE trials [14]: FOLFOX and XELOX arms**

	Czas przeżycia wolnego od progresji (miesiące)	
	FOLFOX + BEV	XELOX + BEV
Badanie FIRST BEAT (1965 pacjentów)	10,6	10,7
Badanie BRiTE (1953 pacjentów)	10,0	11,2

je pewien efekt addytywnego działania między bewacyzumabem, kapecytabiną i oksaliplatyną. Możliwe jest również, że dłuższa obserwacja wykaże wyższą aktywność schematu XELOX względem FOLFOX.

Jednocześnie zastosowanie obu schematów wiąże się z porównywalną toksycznością leczenia, choć ogólnie u pacjentów w grupie XELOX (CapOX) znacznie częściej stwierdzano zespół ręka–stopa, a w dwóch badaniach schemat z kapecytabiną wiązał się z mniejszym ryzykiem wystąpienia neutropenii w stopniu 3/4 i/lub gorączki neutropenicznej.

Zastosowanie kapecytabiny z pewnością wiąże się z większą wygodą leczenia, jednak równocześnie istotnie zwiększa koszt terapii. Zastąpienie wlewów 5-FU kapecytabiną w schemacie z oksaliplatyną miałoby sens jedynie w przypadku jednoznacznego udowodnienia wyższej skuteczności lub wyraźnie mniejszej toksyczności schematu XELOX. Obecnie przy braku takich dowodów należy uznać, iż chemioterapia FOLFOX pozostaje standardem leczenia I linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, zwłaszcza w krajach o ograniczonych możliwościach finansowania opieki zdrowotnej (np. Polska), w których istnieje konieczność racjonalnego podziału środków.

## Piśmiennictwo

1. Biasco G., Derenzini E., Grazi G.L. i wsp. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: Many doubts, some certainties. *Cancer Treat. Rev.* 2006; 32: 214–228.
2. Reigner B., Blesch K., Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40: 85–104.
3. Hoff P.M., Ansari R., Batist G. i wsp. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomised phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2282–2292.
4. Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J. i wsp. 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: 4097–4106.
5. Van Cutsem E., Hoff P.M., Harper P. i wsp. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
6. Díaz-Rubio E., Tabernero J., Gómez-España A. i wsp. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4224–4230.
7. Porschen R., Arkenau H.T., Kubicka S. i wsp. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Leucovorin Plus Oxaliplatin: A Randomized Comparison in Metastatic Colorectal Cancer — A Final Report of the AIO Colorectal Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4217–4223.
8. Ducreux M., Bennouna J., Hebbar M. i wsp. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl.): 18S (abstr. 4029).
9. Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R.K., Hainsworth J.D., Hedrick E.E., Childs B.H. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl.): 18S (abstr. 3510).
10. Cassidy J., Clarke S., Díaz-Rubio E. i wsp. 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 : 2006–2012.
11. Saltz L.B., Clarke S., Díaz-Rubio E. i wsp. 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.
12. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Eng. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
13. Kretschmar A., Van Cutsem E., Michael M. i wsp. Preliminary efficacy of bevacizumab with first-line FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and monotherapy for mCRC: first BEATrial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007; 25: 181s. Abstract 4072.
14. Grothey A., Sugrue M., Hedrick E. i wsp. Association between exposure to bevacizumab (BV) beyond first progression (BBP) and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from a large observational study (BRiTE). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007; 25: 172s. Abstract 4036.