

în diferite variante de asociere a radioterapiei, intervenției chirurgicale și hipertermiei. Hipertermia electromagnetică locală cu frecvență înaltă provoacă reacții degenerative – patomorfoză de gradul II în 72% cazuri – duce la scăderea incidenței recidivelor și metastazelor, favorizează durata supraviețuirii bolnavilor la 3-5 ani, constituind, respectiv, 72,2 și 69%. Evidarea ganglionară cervicală profilactică este o metodă sigură de profilaxie a metastazelor regionale nedepistate clinic.

Summary

1425 patients with larynx cancer in I, IIa, IIb, IIIa, IIIb and IVa stages were treated between 1977 and 2004. The treatment included radiotherapy, cryo therapy, laser therapy and combined in different variants of association of radiotherapy, hypothermia and surgery.

The local electromagnetic hypothermia of high frequency produces degenerative reactions – pathomorphosis of II stage – in 72% of cases. It also reduces the incidence of recurrences and metastasis, thus increasing the survival of the patients: 3-years survival in 72,2% of cases and 5-years survival in 69% of cases.

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL MEDICAL AL CANCERELOR COLO-RECTALE METASTATICE

Iurie Bulat, dr. h. în medicină, **Aurelia Cazacu**,
Elena Feghiu, Institutul Oncologic din Moldova

În fiecare an în lume sunt înregistrate circa 780000 de cazuri noi de cancer colo-rectal (CCR) și circa 440000 de decese din cauza acestei maladii, ceea ce reprezintă aproximativ 11% din toate neoplaziile diagnosticate (1, 2). Creșterea incidenței prin CCR se explică, într-o mare măsură, prin îmbătrânirea populației; majoritatea cazurilor noi sunt înregistrate printre persoanele mai în vârstă de 65 de ani, iar conform datelor din literatura occidentală 40% de pacienți au trecut vârsta de 75 de ani (3).

După datele American Cancer Society (2003), aproximativ 20% de pacienți la momentul stabilirii diagnosticului au boală metastatică, iar circa 50% vor face metastaze și în final vor deceda. Supraviețuirea de 5 ani este de aproximativ 60% în SUA, 45% în Europa Occidentală, 38% în țările în curs de dezvoltare și 30% în Europa de Est și în China (4).

Metoda chirurgicală poate fi aplicată pentru tratarea curativă a tumorii primare la pacienții cu boală metastatică localizată (înlăturarea metastazelor poate duce la ameliorarea supraviețuirii) și paliativ cu scopul preîntâmpinării obstrucției intestinale.

Radioterapia, de obicei, se aplică atât cu scop curativ, cât și cu scop paliativ în cancerul rectal: neoadjuvant - pentru a facilita rezecția intestinului, adjuvant – în stadiile Dukes B și C, paliativ – la pacienții cu metastaze la distanță (Dukes D) și în caz de boală recidivată. Fluoropirimidinele sunt aplicate pe larg în calitate de radiosensibilizatori în tratamentul (neo)adjuvant al cancerului rectal.

Managementul chimioterapeutic al CCR metastatic este bazat, de obicei, pe 5FU. Pentru a prelungi expoziția țesutului tumoral la acțiunea 5FU au fost aplicate diferite metode, dintre care principalele sunt biomodularea (cu *Leucovorină* (LV)) și perfuziile de durată lungă (*tab. 1*).

Tabelul 1

Cele mai des utilizate protocoale pentru tratamentul CCR

<i>Protocolul (regimul)</i>	<i>Doze</i>	<i>Administrarea tratamentului (zile)</i>	<i>Durata ciclului (zile)</i>	<i>Zile de tratament lunar</i>
Lokich	5FU 300mg/m ² /zi perfuzie continuă	Continuu	-	28

De Gramont	LV 200mg/m ² perf. 2 ore 5FU 400mg/m ² i.v. bolus 5FU 600mg/m ² perf. 22 ore	1,2	14	6
Roswell Park	LV 500mg/m ² perf. 2 ore 5FU 600mg/m ² i.v. bolus	1,8,15,22,29,36	56	3
Mayo Clinic	LV 20mg/m ² ; 5FU 425mg/m ² i.v. bolus	1-5	28	5
Ardalan	5FU 2600mg/m ² ; LV 500mg/m ² săptămânal perf. 24 ore	1	7	8
AIO	LV 500mg/m ² perf. 2 ore 5FU 2600mg/m ² perf. 24 ore	1,8,15,22,29,36	56	6
TTD	5FU 3500mg/m ² săptămânal perf. 48 ore	1	7	12
Nordic	5FU 500mg/m ² , LV 60mg/m ² i.v. bolus	1,2	14	4

O meta-analiză efectuată pe 9 trialuri clinice, care au inclus 1400 de pacienți, a demonstrat că rata răspunsurilor în urma aplicării 5FU/LV a alcătuit 23%, iar în caz de monoterapie cu 5FU doar 11%, însă supraviețuirea medie în aceste grupuri a fost aceeași (5). Altă meta-analiză realizată pe 6 trialuri clinice, care a inclus 1219 pacienți, a demonstrat că perfuziile de durată lungă de 5FU rezultă într-o rată de răspunsuri semnificativ mai înaltă în comparație cu administrarea bolus, dar fără vreun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea. Perfuziile de 5FU provoacă o mielotoxicitate mai redusă decât administrarea bolus, în același timp, sindromul palmo-plantar este mai frecvent – 34% și 13% (6). O înaltă frecvență a diareei de gr. 3-4 a fost constatată drept rezultat al aplicării protocolului Roswell Park, iar a stomatitelor – 24% - la pacienții tratați după regimul Mayo Clinic (7). În general, folosirea perfuziilor de lungă durată în diferite regiuni ale lumii a demonstrat dificultatea aplicării lor, costul mai înalt și potențialul mai sporit al complicațiilor cauzate de necesitatea cateterizării venelor centrale și aplicării pompelor pentru perfuzii (tromboză – 0,3-28% cazuri, embolii pulmonare – 15-25% cazuri).

Xeloda, primul derivat peroral al fluoropirimidinelor activat intratumoral, fiind comparat cu 5FU/LV (Mayo Clinic) în cadrul unui trial internațional randomizat în cadrul fazei clinice III, a demonstrat semnificativ o eficacitate superioară – 26% vs 17% ($p<0.0002$). Mai mult decât atât, la pacienții cu tratament adjuvant anterior Xeloda a fost, de asemenea, mai eficientă decât 5FU/LV – 21% vs 9%. Când privește timpul până la avansarea procesului și supraviețuirea medie, acești parametri au fost identici: 4,6 luni și 4,7 luni și 12,9, și 12,8 luni ($p=0.9535$ și $p=0,48$, respectiv) (8). Analiza toxicității tratamentului a demonstrat avantajele Xelodei administrate per os față de 5FU/LV bolus: frecvența stomatitelor, diareei, grețurilor și alopeciei era cu mult mai joasă ($p<0.001$), frecvența efectelor adverse de gr. 3-4 a constituit 3% în caz de tratament cu Xeloda și 5,1% în brațul 5FU/LV, neutropenia de gr. 3-4 a fost înregistrată respectiv în 2,2% și 21,1% de cazuri. Doar sindromul palmo-plantar a survenit mai frecvent la pacienții tratați cu Xeloda (9).

Atât cele expuse mai sus, cât și avantajul administrării orale a Xelodei au contribuit la aprobarea medicamentului respectiv în calitate de linia I de tratament a CCR metastatic în mai mult de 80 de țări ale lumii, inclusiv SUA și Europa.

Progrese importante au fost înregistrate o dată cu introducerea în practica oncologică a preparatelor *Irinotecan* și *Oxaliplatin*. Ambii agenți în combinație cu 5FU/LV au demonstrat eficacitate la pacienții, care au progresat după terapia anterioară cu 5FU/LV (10, 11).

Rata răspunsurilor, timpul până la avansare și efectul simptomatic – toate au fost superioare în caz de combinație a regimului 5FU/LV (De Gramont) cu Oxaliplatin (FOLFOX4) față de 5FU/LV la pacienții cu CCR metastatic, care au primit anterior *Irinotecan* și 5FU (12).

Studiile de faza III au demonstrat că regimurile ce încorporează *Irinotecan* sau *Oxaliplatin* ameliorează eficacitatea tratamentului de linia I. Adăugarea *Irinotecanului* (13, 14) sau *Oxaliplatinului* (15, 16, 17) la terapia bazată pe 5FU sporește statistic substanțial eficacitatea și timpul până la avansarea

procesului în comparație cu terapia bazată numai pe 5FU. Regimurile de combinare a *Irinotecanului* cu 5FU perfuzie sau bolus au ameliorat semnificativ supraviețuirea în comparație cu numai 5FU/LV (13, 14). Adiția *Oxaliplatinului* la perfuziile de 5FU/LV duce statistic la o rată de răspunsuri și la un timp până la avansare mai superioare în calitate de tratament de linia I a CCR avansat (13, 17). FOLFOX4 este mai eficient în ceea ce privește rata răspunsurilor, timpul până la avansare și supraviețuirea medie în comparație cu IFL, fapt confirmat în cadrul studiului NCCTG N9741 (15).

XELOX reprezintă o combinație de *Xeloda* și *Oxaliplatin*, bazată pe sinergismul demonstrat în cadrul studiilor preclinice și pe lipsa unor efecte adverse comune. XELOX a demonstrat o eficacitate impresionantă – rata răspunsurilor a alcătuit 55%, iar stabilizarea procesului – 31%, frecvența efectelor secundare fiind moderată (vezi *tab. 2, 3*) (18).

Tabelul 2

Eficacitatea protocolului XELOX față de FOLFOX

	FOLFOX (n=209)	FOLFOX (n=267)	XELOX (n=96)
Rata răspunsurilor (%)	50	45	55
Timpul până la avansare (luni)	8,2	8,7	7,7
Supraviețuirea medie (luni)	16,2	19,5	19,5

Tabelul 3

Toxicitatea de gr. 3-4 a protocolului XELOX față de FOLFOX

Tipul toxicității (%)	FOLFOX (n=209)	FOLFOX (n=267)	XELOX (n=96)
Neutropenia	42	47	7
Neutropenia febrilă	1	4	-
Diareea	12	12	17
Grețuri/vomă	6	6	13
Sindromul palmo-plantar	NR	NR	3
Neuropatie sensorică	18	18	17

Calcululele corespunzătoare au demonstrat că tratamentul conform protocolului XELOX este superior FOLFOX, iar în ceea ce privește raportul cost-eficacitate alcătuiește US\$42442 vs US\$47056, respectiv, pentru o perioadă de 6 luni.

Rezultatele promițătoare obținute în cadrul fazei I/II au servit drept bază pentru studierea lărgită a protocolului XELOX în cadrul fazei III în CCR metastatic (*tab. 4*).

Avastinul reprezintă un anticorp monoclonal recombinant, direcționat împotriva factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) – moleculei-cheie reglatoare a angiogenezei tumorale. Studiile recente de faza III au demonstrat că adiția *Avastinului* la IFL ameliorează rata răspunsurilor, timpul până la avansare și supraviețuirea medie în comparație cu IFL în calitate de linia I în CCR metastatic (19).

Tabelul 4

Programul global de evaluare a protocolului XELOX în CCR metastatic

	Indicație	Nr. de pacienți	Obiectivul principal
XELOX1: XELOX vs FOLFOX4 (ambele ± Avastin)	I linie	1920	Timpul până la avansare
XELOX2: XELOX vs FOLFOX4	II linie (după Irinotecan + 5FU)	610	Timpul până la avansare
SWOG: XELOX vs FOLFOX6 (ambele ± Avastin)	I linie	2000	Supraviețuirea medie
Spanish: XELOX vs FOLFOX	I linie	280	Rata răspunsurilor
German: CAPOX vs FUFOX	I linie	420	Supraviețuirea liberă de avansare
French: XELOX vs FOLFOX6	I linie	304	Rata răspunsurilor

Combinarea XELIRI – Xeloda + Irinotecan este bazată pe datele preclinice, conform cărora aceste medicamente au demonstrat cel puțin o eficacitate aditivă, pe diferite mecanisme de acțiune și spectru de toxicitate diferit (20). În calitate de linia I de tratament a CCR metastatic XELIRI a demonstrat o rată de răspunsuri de 42% și stabilizări ale procesului în 29% cazuri, timpul până la avansare și supraviețuirea medie constituind respectiv 7,1 luni și 15,6 luni. Efectele adverse principale au fost reprezentate prin dereglări gastrointestinale și astenie. La 80% de pacienți a fost necesară o corecție a dozelor administrate (21).

Compararea diferitelor protocoale de tratament a demonstrat că XELIRI oferă o eficacitate similară și o suportare mai ușoară decât FOLFIRI sau bolus (IFL) 5FU/LV (tab. 5 și 6).

Tabelul 5

Eficacitatea regimului XELIRI în comparație cu FOLFIRI și IFL

	<i>XELIRI (n=82)</i>	<i>IFL (n=264)</i>	<i>FOLFIRI (n=145)</i>	<i>IFL (n=231)</i>
Rata răspunsurilor (%)	42	31	33	39
Timpul până la avansare (luni)	7,1	6,9	6,5	7,0
Supraviețuirea medie (luni)	15,6	15,0	17,4	14,8

Tabelul 6

Toxicitatea regimului XELIRI în comparație cu FOLFIRI și IFL

<i>Efecte secundare de gr. 3-4 (%)</i>	<i>XELIRI (n=82)</i>	<i>IFL (n=264)</i>	<i>FOLFIRI (n=145)</i>	<i>IFL (n=231)</i>
Neutropenia	22	47	29	54
Neutropenia febrilă	4	15	7	9
Diareea	20	28	23	44
Grețuri/vomă	12	15	10	18
Sindromul palmo-plantar	6	NR	NR	NR

În prezent sunt continuate studiile protocolului standard XELIRI la pacienții cu CCR avansat (tab. 7).

Tabelul 7

Trialuri curente de evaluare a protocolului XELIRI în calitate de linia I de tratament al CCR metastatic

	<i>Nr. de pacienți</i>	<i>Obiectivul principal</i>
EORTC: XELIRI vs FOLFIRI (ambele ± celecoxib)	692	Supraviețuirea fără avansare
CAIRO: Xeloda → Irinotecan vs XELIRI (ambele brațe → XELOX)	635	Supraviețuirea medie
XECAM: XELIRI vs 5FU/LV + Irinotecan	350	Rata răspunsurilor

Tratamentul combinat cu asocierea a trei medicamente active (*Oxaliplatin, Irinotecan* și 5FU) în calitate de prima linie de terapie este promițător, rezultă în mărirea ratei răspunsurilor și poate fi aplicat la anumiți pacienți cu metastaze hepatice pentru ameliorarea condițiilor de rezecție (22, 23). O rată înaltă de răspunsuri – 57% - 78% - a fost raportată ca rezultat al utilizării combinării cu patru componente (*Oxaliplatin, Irinotecan, 5FU* și LV), efectuate în cadrul fazei I/II (24, 25, 26). Recent au fost prezentate datele preliminare de comparare a combinării FOLFOXIRI cu FOLFIRI în cadrul unui studiu randomizat. Rata răspunsurilor (45% vs 31%), supraviețuirea fără avansare (8,9 vs 6,1 luni) și supraviețuirea medie (21 vs 16,5 luni) – toate au fost în favoarea combinării cu patru componente, însă fără o confirmare statistic concludentă (27). Având în vedere că și toxicitatea combinării cu patru componente a fost mai pronunțată, în prezent ea poate fi calificată ca fiind în curs de investigare.

Concluzii

Introducerea în practica oncologică a *Irinotecanului* și *Oxaliplatinului* a contribuit semnificativ la ameliorarea rezultatelor tratamentului CCR. Mărirea ratei răspunsurilor obiective poate crea condiții pentru rezecții curative la pacienții cu metastaze hepatice anterior neresectabile. Terapia combinată mărește supraviețuirea medie a pacienților cu CCR metastatic în comparație cu tratamentul numai cu 5FU/LV. Administrarea secvențială a combinațiilor 5FU/LV/Irinotecan (perfuzie) și 5FU/LV/Oxaliplatin (perfuzie) sau viceversa rezultă în depășirea de 20 de luni a supraviețuirii medii. Rămâne de demonstrat că fluoropirimidinele perorale pot înlocui în combinații perfuziile de 5FU. O opțiune terapeutică promițătoare reprezintă aplicarea în combinații a inhibitorilor factorului de creștere epidermal (EGF) ai factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF).

Bibliografie selectivă

1. Jemal A., Murray T., Samuels A. et al., *Cancer statistics*, 2003. *CA Cancer J. Clin.*, 2003; 53: 5-26.
2. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A., *Cancer statistics*, 2000. *CA Cancer J. Clin.*, 2000; 50: 7-33.
3. Matasar M.J., Sudararajan V., Grann V.R., Neugut A.I., *Management of colorectal cancer in elderly patients: focus on the cost of chemotherapy*. *Drugs Aging* 2004; 21: 113-33.
4. *Cancer facts and figures*. Atlanta: American Cancer Society, 2003.
5. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate*. *J. Clin. Oncol.*, 1992; 10: 896-903.
6. *Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer*. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16: 301-8.
7. Buroker T. R., O'Connell M. J., Wieand H.S. et al., *Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer*. *J. Clin. Oncol.*, 1994; 12: 14-20.
8. Van Cutsem E., Hoff P., Harper P. et al., *Oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials*. *Br. J. Cancer*, 2004; 90: 1190-7.
9. Cassidy J., Twelves C., Van Cutsem E. et al., *First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin*. *Ann. Oncol.*, 2002; 13: 566-75.
10. Rougier P., Van Cutsem E., Bajetta E. et al., *Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer*. *Lancet*, 1998; 352: 1407-12.
11. Cunningham D., Pyrhonen S., James R.D. et al., *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer*. *Lancet*, 1998; 352: 1413-18.
12. Rothenberg M.L., Oza A.M., Bigelow R.H. et al., *Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial*. *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21: 2059-69.
13. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D. et al., *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial*. *Lancet*, 2000; 355: 1041-7.
14. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. et al., *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 905-14.
15. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. 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.

16. De Gramont A., Figer A., Seymour M. et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J. Clin. Oncol., 2000; 18:2938-47.
17. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al., *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J. Clin. Oncol., 2000; 18: 136-47.
18. Cassidy J., Taberero J., Twelves C. et al., *Capecitabine plus oxaliplatin first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer*. J. Clin. Oncol., 2004; 22: 2084-91.
19. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Nowotny W. et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N. Engl. J. Med., 2004; 350: 2335-42.
20. *Data on file*, F. Hoffmann-La Roche, 2000.
21. Patt Y.Z., Lin E., Liebmann J. et al., *Capecitabine (Xeloda®) plus irinotecan (XELIRI): a highly active first-line treatment for metastatic colorectal cancer*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. GI Cancer Symposium, San Francisco, 2004; 154, abstract 228.
22. Gil-Delgado M.A., Bastian G., Guinet F. et al., *Oxaliplatin plus irinotecan and FU-FOL combination and pharmacokinetic analysis in advanced colorectal cancer patients*. Am. J. Clin. Oncol., 2004; 27: 294-298.
23. Ychou M., Conroy T., Seitz J.F. et al., *An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors*, Ann. Oncol., 2003; 14: 481-489.
24. Souglakos J., Mavroudis D., Kakolyris S. et al., *Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II trial*, J. Clin. Oncol., 2002; 20: 2651-2657.
25. Goetz M.P., Erlichman C., Windebank A.J. et al., *Phase I and pharmacokinetic study of two different schedules of oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with solid tumors*, J. Clin. Oncol., 2003; 21: 3761-69.
26. Calvo E., Cortes J., Rodriguez J. et al., *Irinotecan, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin combination chemotherapy in advanced colorectal carcinoma: a phase II study*. Clin. Colorectal Cancer, 2002; 2: 104-110.
27. Souglakos J., Ziras N., Polyzos A. et al., *Oxaliplatin combined with irinotecan, leucovorin, and fluorouracil compared with irinotecan, leucovorin and fluorouracil treatment for metastatic colorectal cancer: preliminary results of a multicenter randomized phase III trial*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2004; 23:253.

Rezumat

Incidența prin cancer colo-rectal crește continuu în majoritatea regiunilor lumii. Ponderea pacienților cu forme avansate de cancer colo-rectal rămâne înaltă. Succesele chimioterapiei acestei patologii în ultimii ani sunt considerabile datorită introducerii în practică a fluoropirimidinelor perorale, *Irinotecanului* și *Oxaliplatinului*, care, fiind aplicate în combinații, ameliorează rezultatele tratamentului în comparație cu schemele utilizate anterior.

Summary

The incidence of colorectal cancer is increasing in the most parts of the world. The rate of patients with metastasis disease is high. The advances of chemotherapy of this malignancy are considerable during last years due to introduction in clinical practice of oral fluoropyrimidines, irinotecan and oxaliplatin, which are more effective in combination and improve the treatment results in comparison with the previous utilized schemes.