

Efficacia e tollerabilità della capecitabina, da sola ed in associazione, nel trattamento dei pazienti con tumore del colon

Revisione delle evidenze cliniche

Efficacy and tolerability of capecitabine, alone and in combination, in the management of colon cancer patients

A review of the evidence

Summary

Capecitabine, a pro-drug of 5-fluorouracil (5FU) that can be assumed orally, has shown an efficacy, in terms of progression-free and overall survival, at least equivalent to standard leucovorin (LV)-modulated 5FU regimens in metastatic colorectal cancer patients. Moreover, capecitabine has shown a better tolerability profile, producing significantly lower occurrence of severe stomatitis than 5FU/LV, rendering this drug particularly attractive for treating elderly patients. In addition, capecitabine can be easily combined with other active drugs as irinotecan or oxaliplatin. Indeed, the combination of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX regimen) now represents a new standard of care for the metastatic disease, and is also under evaluation in the adjuvant setting. The combination of new biologic therapies such as bevacizumab to the XELOX regimen was shown to further prolong the time to progression of metastatic patients, and might reduce the risk of recurrence for resected colon cancer patients with poor risk factors.

Sandomenico C, Casaretti R, Franco L, et al. Efficacy and tolerability of capecitabine, alone and in combination, in the management of colon cancer patients. A review of the evidence. *Trends Med* 2007; 7(2):173-180.

© 2007 Pharma Project Group srl

**Claudia Sandomenico,
Rossana Casaretti, Luca
Franco, Pasquale Comella**

Oncologia Medica A, Istituto Nazionale
dei Tumori "G. Pascale", Napoli

Key words:
**capecitabine
5-fluorouracil
colon cancer
colorectal**

 **Claudia Sandomenico**

U.O.C. Oncologia Medica A
INT "G. Pascale"

via M. Semola
80131 Napoli

Tel 081-5903591, Fax 081-5903821

e-mail csando@katamail.com

Il cancro del colon-retto (CCR) è uno dei più comuni tumori maligni che colpisce sia gli uomini che le donne in Occidente¹. Nonostante il grande impegno dedicato alla prevenzione e/o alla diagnosi precoce del cancro del colon, in circa il 50% dei pazienti la malattia viene già diagnosticata in fase avanzata e la chirurgia non rappresenta un approccio curativo. Infatti, la sopravvivenza globale (SG) a 5 anni dopo la chirurgia è di circa il 67% dei pazienti con coinvolgimento dei linfonodi regionali, ed è solo del 10-30% se sono già presenti metastasi a distanza. Per questo gruppo di pazienti, la chemioterapia, sebbene non curativa, può aumentare la sopravvivenza libera da

progressione (SLP) e la SG. Il 5-fluorouracile (5FU) è stato il primo farmaco disponibile per il trattamento del CCR metastatico. Esplica la sua principale attività citotossica attraverso il legame del suo metabolita, il 5-fluoriodossouridilmonofosfato (5FdUMP), con l'enzima timidilato sintetasi (TS). Questo legame inibisce l'attività enzimatica della TS che è necessaria per la sintesi del DNA. Il legame del 5FdUMP alla TS viene aumentato e stabilizzato dalla presenza del leucovorin (LV), da qui il razionale per la somministrazione concomitante dei due farmaci. Questa combinazione aumenta significativamente il tasso di risposte globali (RG) e prolunga in modo significativo anche

la SLP e la SG rispetto al 5FU da solo in pazienti con malattia metastatica².

Il regime standard nel trattamento adiuvante dei pazienti con cancro del colon operati radicalmente, in stadio II ad alto rischio e stadio III, è stato fino a poco tempo fa il regime Mayo Clinic, che include il 5FU 450 mg/mq + LV 20 mg/mq, entrambi somministrati per 5 giorni consecutivi ogni mese per 6 cicli³. Negli ultimi anni, almeno in Europa, il trattamento bisettimanale con LV 200 mg/mq infuso in due ore più 5FU somministrato in bolo (400 mg/mq) ed in infusione (600 g/mq in 22 ore) per due giorni consecutivi (LV5FU2) ha sostituito, nella pratica clinica, il regime in bolo, sulla base dell'evidenza della sua migliore tollerabilità⁴.

La capecitabina come agente singolo nel trattamento del CCR metastatico

La capecitabina è stata sintetizzata come profarmaco del 5FU, che può essere somministrata oralmente. La sua biodisponibilità è quasi del 100% e la C max plasmatica e l'AUC sono proporzionali in modo lineare alla dose orale. Dopo una dose singola standard di 1.250 mg/mq, il picco di concentrazione plasmatica è raggiunta in 1,5-2 ore. La capecitabina viene poi metabolizzata in 5FU in tre passaggi metabolici. Una volta che il farmaco è stato assorbito attraverso la parete intestinale e raggiunge il fegato, la capecitabina viene trasformata in 5'-deossi-5-fluorocitidina (5'-DFUR) dall'enzima carbossil esterasi. Il 5'-DFUR viene

quindi metabolizzato in 5'-deossi-5-fluoridina (5'-DFUR) dalla citidina deaminasi, un enzima ubiquitario con alte concentrazioni nel fegato, nel plasma e nel tessuto tumorale. Alla fine, il 5'-DFUR è trasformato in 5FU dalla timidina fosforilasi, che è presente in concentrazioni da 3 a 10 volte superiori nei tumori solidi rispetto ai tessuti normali adiacenti. La maggiore concentrazione di timidina fosforilasi nei tessuti tumorali permette di avere una concentrazione finale circa 3 volte superiore rispetto ai tessuti normali^{5,6}.

La capecitabina è stata studiata prima di tutto in pazienti affetti da CCR metastatico. Studi preliminari di fase I-II hanno definito la dose raccomandata, che è risultata essere 1.250 mg/mq due volte al giorno (ogni 12 ore) per due settimane consecutive ed una settimana di riposo, ripetendo il ciclo ogni 3 settimane⁷.

Successivamente, due studi randomizzati di fase III hanno confrontato la capecitabina orale con il trattamento standard con 5FU/LV e.v. (Mayo Clinic) in pazienti con CCR metastatico. In entrambi gli studi, l'obiettivo primario era dimostrare che la capecitabina era efficace almeno quanto il 5FU/LV in termini di tasso di risposte (RR). La capecitabina è stata somministrata in entrambi gli studi alla dose totale raccomandata di 2.500 mg/mq al giorno per due settimane ogni tre, confrontata con il trattamento standard Mayo Clinic somministrato ogni 4 settimane. In uno di questi studi, la capecitabina ha ottenuto una RG significativamente più alta del regime Mayo Clinic (25,8% vs

11,6%). Tuttavia la mediana di tempo al fallimento della terapia (4,1 vs 3,1 mesi), la SLP (4,3 vs 4,7 mesi), e la SG (12,5 vs 13,3 mesi) non erano differenti in modo significativo. Questi risultati hanno dimostrato che la capecitabina è efficace quanto il regime Mayo Clinic nei pazienti metastatici⁸. Inoltre i pazienti trattati con capecitabina hanno presentato una percentuale minore di tossicità di grado 4 rispetto al 5FU/LV (2,7% vs 4,8%). Più in dettaglio, i pazienti trattati con 5FU/LV hanno presentato una percentuale più alta di stomatite grave (16% vs 3%), mentre la capecitabina ha provocato una maggiore incidenza di sindrome mani-piedi (18% vs 1%) e l'incidenza di diarrea severa è stata simile (14% vs 15%). Nello studio condotto da Van Cutsem et al.⁹, la RG è stata 18,9% per la capecitabina e 15% per il 5FU/LV (differenza non statisticamente significativa), dimostrando che la capecitabina è almeno equivalente al regime Mayo Clinic. Anche in questo studio non si sono osservate differenze nella SLP mediana tra i due gruppi (5,2 vs 4,7 mesi). Anche la SG era equivalente, con una mediana di 13,2 mesi per il gruppo trattato con la capecitabina e 12,1 mesi per il gruppo 5FU/LV. Anche in questo studio le stomatiti severe sono state osservate con frequenza maggiore nei pazienti trattati con 5FU/LV (13,3% vs 1,3%) e la sindrome mani-piedi di grado 3 è stata osservata solo nei pazienti trattati con capecitabina (16,2% vs 0,3%); la comparsa di diarrea severa è stata simile con entrambi i trattamenti (10,7% vs 10,4%). Un'analisi più approfondita dei due

studi ha mostrato che sono stati necessari meno ricoveri ospedalieri per gli effetti collaterali legati alla terapia (11,6% vs 18,8%) ed un numero minore di visite mediche nei pazienti trattati con la capecitabina rispetto al 5FU/LV¹⁰.

Considerato il miglior profilo di tossicità ed la possibile maggiore accettabilità da parte del paziente nei confronti di una terapia orale^{11,12}, la capecitabina è stata valutata in uno studio a braccio singolo per il trattamento dei pazienti anziani (età ≥ 70 anni) affetti da carcinoma del colon metastatico. La dose di capecitabina utilizzata in questo studio è stata 1.250 mg/mq due volte al giorno nei giorni 1-14 ogni 3 settimane, a meno che non fosse stata evidenziata una clearance della creatinina di 30-50 ml/min. In questo caso è stata somministrata una dose ridotta (950 mg/mq due volte al giorno). In questo studio, che ha arruolato 51 pazienti, la RG è stata 24% e la SLP e la SG mediane sono state di 7 ed 11 mesi rispettivamente. La capecitabina è stata tollerata molto bene, perchè le tossicità di grado 3 e 4 (diarrea, sindrome mani-piedi e trombocitopenia) sono comparse solo in 6 pazienti (12%). Tra i 35 pazienti valutabili per il beneficio clinico, 14 pazienti (40%) hanno mostrato questo beneficio per un tempo mediano di 4 mesi¹³.

Dal punto di vista farmacoeconomico, la capecitabina ha mostrato un vantaggio costo-beneficio rispetto al 5FU/LV anche nella malattia metastatica^{14,15}. In considerazione del basso profilo tossico, la capecitabina è stata considerata per combinazioni sia con l'irinotecano

che con l'oxaliplatino nella prima linea di trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico.

L'irinotecano è stato il primo farmaco nuovo che ha dimostrato una rilevante attività in monoterapia nei pazienti con carcinoma del colon ed ha prodotto una maggiore RG e più lunghe SLP ed SG dei pazienti quando è stato utilizzato con il 5FU/LV. Saltz et al. hanno confrontato l'irinotecano 125 mg/mq più 5FU 500 mg/mq e LV 20 mg/mq, dati nello stesso giorno una volta alla settimana per 4 settimane ogni 6, con il regime di 5FU/LV dato ogni giorno per 5 giorni ogni 4 settimane (Mayo Clinic)¹⁶. Il regime di combinazione ha dato una RG significativamente superiore (39% vs 21%) ed un prolungamento significativo della SLP (mediana 7,0 vs 4,3 mesi) e della SG (mediana 14,8 vs 12,6 mesi) rispetto al 5FU/LV. Douillard et al. hanno confrontato l'aggiunta dell'irinotecano (80 mg/mq o 180 mg/mq) al 5FU/LV in infusione settimanale (regime AIO) o bisettimanale (regime LV5FU2), rispettivamente. La maggior parte dei pazienti è stata trattata con il regime LV5FU2, mentre il 25% di loro ha ricevuto il regime AIO (con o senza irinotecano)¹⁷. L'irinotecano aggiunto ad entrambi i trattamenti ha aumentato significativamente la percentuale di RG confermate (41% vs 23%), la SLP mediana (6,7 vs 4,4 mesi) e la SG mediana (17,4 vs 14,1 mesi). Nello stesso tempo altri ricercatori hanno valutato la combinazione dell'oxaliplatino con il LV5FU2. de Gramont et al. hanno dimostrato che il FOLFOX4 (oxaliplatino 85

mg/mq nel giorno 1 più LV5FU2) ha ottenuto un significativo aumento della RG (51% vs 22%), e della SLP (9,0 vs 6,2 mesi) rispetto al regime LV5FU2¹⁸. Pluzanska et al. hanno ottenuto un incremento significativo della RG (54% vs 30%) e della SLP (8,0 vs 6,0 mesi) aggiungendo l'oxaliplatino al regime LV5FU2 infusionale¹⁹. Inoltre Grothey et al. hanno riportato una RG (48,3% vs 22,6%) ed una SLP (7,9 vs 5,3 mesi) significativamente maggiori con la combinazione di oxaliplatino ed il regime AIO 5FU/LV rispetto al regime Mayo Clinic²⁰. Tuttavia, in nessuno di questi studi, la SG era prolungata in modo significativo probabilmente per l'efficacia della terapia di salvataggio.

La capecitabina in combinazione per il trattamento del CCR metastatico

In considerazione dei progressi risultati dei regimi di combinazione, uno studio multicentrico di fase II ha valutato la capecitabina in combinazione con l'oxaliplatino: l'oxaliplatino a 130 mg/mq è stato somministrato il giorno 1, e la capecitabina 2.000 mg/mq è stata assunta ogni giorno per due settimane, ripetendo il ciclo ogni 21 giorni. Questo regime XELOX ha ottenuto una RG del 55%, una SLP mediana di 7,7 mesi, ed una SG di 19,5 mesi. Il regime XELOX è stato estremamente ben tollerata, provocando una tossicità ematologica severa in pochi pazienti (neutropenia 7%, trombocitopenia 4%). I principali effetti collaterali non ematologici sono stati diarrea (16%), vomito (13%) e neuro-

patia (16%)²¹. Un'analisi retrospettiva sull'attività e la tossicità di questo regime non ha mostrato differenze tra i pazienti con meno di 65 anni ed i pazienti più anziani²². La tollerabilità e l'attività del regime XELOX nei pazienti anziani (età ≥ 70 anni) è stata confermata da uno studio successivo, usando un aumento di dose intra-paziente sia della capecitabina che dell'oxaliplatino nei primi tre cicli, iniziando con 85 mg/mq di oxaliplatino e 2000 mg/mq/die di capecitabina. Dopo aver trattato 35 pazienti, la dose della capecitabina non è stata aumentata nei pazienti successivi, mentre l'oxaliplatino è stato aumentato da 85 mg/mq nel primo ciclo fino a 130 mg/mq nel terzo ciclo. La RG è stata del 40%, la SLP mediana è stata di 8,5 mesi e la SG mediana è stata 14,4 mesi. Con la dose di 2.000 mg/mq/die di capecitabina, solo il 7% dei pazienti ha presentato diarrea severa²³.

Altri ricercatori hanno riportato risultati simili con la combinazione di capecitabina ed oxaliplatino in studi di fase II, indipendentemente dall'età dei pazienti^{24,25}. Sulla base di questi risultati, sono stati condotti degli studi di fase III per confrontare la capecitabina con il 5FU/LV in combinazione con l'oxaliplatino. Infatti, il regime FUFOX, nel quale 5FU 2000 mg/mq (in infusione continua di 24 ore), LV 500 mg/mq e oxaliplatino 50 mg/mq sono somministrati settimanalmente per 4 settimane e 2 settimane di riposo, è stato confrontato con il regime CAPOX, nel quale l'oxaliplatino 70 mg/mq il giorno 1 e 8 e la capecitabina 2000 mg/mq/die per 2 setti-

mane, sono stati somministrati ogni 3 settimane: non è stata osservata alcuna differenza significativa tra RG (47% vs 49%), SLP mediana (7,0 vs 8,0 mesi) o SG (16,3 vs 17,2 mesi)²⁶.

In uno studio spagnolo, il regime settimanale con 2.250 mg/mq di 5FU in infusione continua di 48 ore più oxaliplatino a 85 mg/mq dato ogni due settimane, è stato confrontato con il regime XELOX standard dato ogni 3 settimane. La SLP e la SG mediane dei due regimi sono state comparabili (8,9 vs 9,5 e 18,8 vs 21,2 mesi, rispettivamente) ma il regime XELOX ha provocato una percentuale lievemente inferiore di diarrea severa (14% vs 24%)²⁷.

Nello studio TREE-1, 147 pazienti sono stati randomizzati a ricevere il regime mFOLFOX (oxaliplatino 85 mg/mq e LV 350 mg/mq il giorno 1, 5FU 400 mg/mq in bolo e.v. e 2.400 mg/mq in infusione continua di 44 ore) ogni 2 settimane, il regime bFOL (oxaliplatino 85 mg/mq il giorno 1, ed il 5FU 500 mg/mq più il LV 20 mg/mq e.v. i giorni 1 e 8, ogni 2 settimane), oppure il regime XELOX ogni 3 settimane. In questo studio sono stati arruolati 213 pazienti. La RG ottenuta da ciascun regime è stata 43%, 22% e 35% rispettivamente. Le SLP mediane sono state di 8,7, 6,9 e 5,9 mesi, mentre le SG corrispondenti sono state di 19,2, 17,9 e 17,2 mesi, rispettivamente. Tuttavia è stato osservato che il regime XELOX provocava più spesso una severa disidratazione (27%) rispetto ai regimi mFOLFOX (8%) o bFOL (12%), mentre la diarrea di grado severo aveva una frequenza simile con

tutti i trattamenti (31%, 33%, 26%), e la frequenza di neutropenia di grado ≥ 3 è stata inferiore con lo XELOX (15%) rispetto agli schemi mFOLFOX (53%) o bFOL (18%). Quindi, quando è stato aggiunto il bevacizumab a questi tre trattamenti (5 mg/kg e.v. ogni 2 settimane con i regimi mFOLFOX e bFOL, 7,5 mg/kg e.v. ogni tre settimane con lo XELOX), nella seconda parte dello studio (studio TREE-2), la dose di capecitabina in combinazione con l'oxaliplatino è stata ridotta da 2.000 a 1.750 mg/mq/die per due settimane. L'aggiunta di bevacizumab ha migliorato tutti i parametri di efficacia nei 213 pazienti arruolati nello studio TREE-2 rispetto al TREE-1 (mFOLFOX + bevacizumab: RG 53%, SLP 9,9 mesi, SG 26,0 mesi; bFOL + bevacizumab: RG 41%, SLP 8,3 mesi, SG 20,7 mesi; XELOX + bevacizumab: RG 48%, SLP 10,3 mesi, SG 27,0 mesi). La comparsa di disidratazione severa (8%) causata da XELOX + bevacizumab in questa coorte di paziente, è stata notevolmente ridotta (tabella 1)²⁸.

I risultati dello studio NO16966 sono stati presentati all' ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium nel 2007. Questo studio aveva come primo obiettivo quello di dimostrare la non-inferiorità in termini di PFS del regime XELOX rispetto al regime FOLFOX4 nel CCR metastatico. Quando il bevacizumab è divenuto disponibile per uso clinico, il disegno dello studio è stato modificato, ed i pazienti sono stati randomizzati anche a ricevere bevacizumab (5 mg/kg ogni due settimane con il FOLFOX4 oppure 7,5 mg/

Tabella 1. Confronto delle tossicità severe dei due studi TREE-1 e TREE-2.

Pazienti (%)	TREE-1			TREE-2		
	mFOLFOX (n=49)	bFOL (n=50)	XELOX (n=48)	mFOLFOX + beva (n=71)	bFOL + beva (n=70)	XELOX + beva (n=72)
Neutropenia	53	18	15	49	19	10
Disidratazione	8	12	27	6	14	8
Diarrea	33	26	31	13	26	19
Iperensione	0	0	2	7	13	15
ET*, arteriosi	2	0	0	0	0	3
ET*, altri	10	4	2	10	10	4
Nausea	16	14	19	6	11	11
Vomito	14	10	19	1	13	10
Neurotossicità	18	10	23	14	11	15
Sindrome mano-piede	8	2	19	0	0	10
Ogni grado 3/4	96	76	85	85	74	76

*eventi tromboembolici; Beva=bevacizumab

kg ogni tre settimane con lo XELOX) o placebo in aggiunta ai regimi assegnati. Questo studio emendato ha permesso di dimostrare anche la superiorità in termini di SLP dei trattamenti contenenti bevacizumab in confronto a quelli con il placebo. La non-inferiorità dello XELOX rispetto al FOLFOX4 è stata dimostrata, perchè la SLP è stata 8,0 mesi vs 8,5 mesi, e l'*hazard ratio* (HR) di progressione è stato 1,05 (97,5%, CI 0,94-1,18). Inoltre, lo XELOX ha ridotto il rischio di severa neutropenia (7% vs 44%), ma provocato più casi di diarrea severa (20% vs 11%) rispetto al regime FOLFOX4²⁹. L'aggiunta di bevacizumab sia allo XELOX che al FOLFOX4, non ha aumentato la RG di questi regimi (47% vs 49%), ma ha prolungato significativamente la SLP mediana da 8,0 a 9,4 mesi (HR=0,83, P=0,0023). Il bevacizumab non ha aumentato in modo significativo la tossicità rispetto al placebo, con la sola eccezione dell'insorgenza di ipertensione severa (3,7% vs 1,2%)³⁰.

Altri ricercatori hanno valutato la combinazione della capecitabina con l'irinotecano in pazienti con CCR metastatico. Bajetta et al. hanno valutato, in uno studio randomizzato di fase II, due regimi di somministrazione di questa combinazione: 140 pazienti hanno ricevuto capecitabina a 2.500 mg/mq/die dal giorno 2 al giorno 15, più irinotecano a 300 mg/mq il giorno 1 (braccio A) oppure a 150 mg/mq i giorni 1 e 8 (braccio B) ogni tre settimane. Tuttavia, durante lo studio, per ridurre l'incidenza di diarrea severa, la dose della capecitabina è stata ridotta a 2.000 mg/mq/die in entrambi i bracci e l'irinotecano è stato ridotto a 240 mg/mq (braccio A) oppure a 120 mg/mq (braccio B). La RG è stata del 47% nel braccio A, e del 44% nel braccio B, mentre la SLP mediana è stata simile nei due bracci (8,3 vs 7,6 mesi)³¹. Il gruppo svizzero per la ricerca clinica sul cancro ha valutato in modo randomizzato due diversi regimi di irinotecano, 70 mg/mq settimanale per 5 settimane consecutive (braccio A),

oppure 300 mg/mq (ridotto a 240 mg/mq nella seconda parte dello studio) ogni 3 settimane (braccio B), in combinazione con la capecitabina a 1.000 mg/mq due volte al giorno, nei giorni 1-14 e 22-35, ogni 6 settimane. La RG è stata confrontabile nei due bracci (34% vs 25% rispettivamente). Tuttavia, la SLP (6,9 mesi vs 9,2 mesi) e la SG (17,4 vs 24,7 mesi) mediane sono state entrambe in favore del braccio B, che ha anche provocato una percentuale minore di diarrea grado 3/4 (braccio A: 34%, braccio B: 19%)³².

La combinazione di capecitabina ed irinotecano è stata valutata anche in studi di fase III. In uno studio, 430 pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno di tre regimi: FOLFIRI (irinotecano bisettimanale 180 mg/mq, LV 400 mg/mq, 5FU 400 mg/mq e.v. in bolo più 2400 mg/mq in infusione di 46 ore); mIFL (irinotecano 125 mg/mq, LV 20 mg/mq e 5FU 500 mg/mq per 2 settimane ogni tre), o CapIRI (irinotecano 250 mg/mq il giorno 1 e la capecitabina 2.000 mg/mq per 14 giorni,

ogni tre settimane). In tutti i bracci, i pazienti sono anche stati randomizzati a ricevere o no celecoxib (un anti-COX-2) dato oralmente a 400 mg due volte al giorno. L'aggiunta del celecoxib non ha avuto alcun effetto né sull'attività né sulla tossicità dei tre regimi. Tuttavia, è importante sottolineare che lo schema CapIRI ha provocato un aumento inaccettabile della comparsa di diarrea severa e disidratazione (48% e 19%) rispetto ai regimi FOLFIRI (13% e 6%) e mIFL (19% e 7%). Questa osservazione ha portato alla chiusura di questo braccio di trattamento quando è stato aggiunto il bevacizumab (5 mg/kg ogni due settimane, 7,5 mg/kg ogni tre settimane) agli schemi in studio. Quindi, nella seconda parte dello studio, sono stati randomizzati 117 pazienti a ricevere FOLFIRI + bevacizumab o mIFL + bevacizumab. Entrambi gli schemi hanno mostrato un'attività maggiore rispetto agli stessi schemi senza bevacizumab (RG 57% e 68% e SLP 9,9 e 8,3 mesi, rispettivamente (tabella 2)³³.

Uno studio simile è stato condotto dall'EORTC: 85 pazienti sono stati randomizzati a ricevere FOLFIRI o CapIRI

± celecoxib. Lo studio è stato chiuso precocemente per l'evento di 8 morti non associate a progressione di malattia. Sei morti (5 correlate al trattamento) si sono verificate nel braccio CapIRI, e 2 morti (entrambe correlate al trattamento) nel braccio FOLFIRI. Inoltre, il 61% dei pazienti in terapia con lo schema CapIRI ha richiesto la riduzione della dose rispetto al solo 7% nel braccio FOLFIRI³⁴.

La capecitabina nel trattamento adiuvante del cancro del colon

Per circa 15 anni, lo schema Mayo Clinic somministrato per 6 mesi, è stato considerato il trattamento adiuvante standard dei pazienti operati per cancro del colon stadio II alto rischio e stadio III. Questo trattamento si è dimostrato attivo sia nei pazienti giovani che in quelli anziani, sebbene i pazienti anziani siano trattati meno frequentemente con la terapia adiuvante per la preoccupazione riguardo la tollerabilità di questo gruppo di pazienti.

In base all'evidenza della maggior RG e della maggiore tollerabilità della capecitabina nei

pazienti metastatici, questo trattamento orale è stato valutato anche nella terapia adiuvante. Il "Capecitabine Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer Trial" (X-ACT) ha confrontato la capecitabina 1.250 mg/mq due volte al giorno, dal giorno 1 al giorno 14, ogni 21 giorni con il regime Mayo Clinic nei pazienti con cancro del colon operato stadio III. La durata totale del trattamento è stata 24 settimane in entrambi i gruppi di pazienti. L'obiettivo primario dello studio è stato di dimostrare che la sopravvivenza libera da malattia dei pazienti trattati con la capecitabina era almeno equivalente a quella dei pazienti trattati con lo schema Mayo Clinic. Lo HR è stato 0,87, con il limite di confidenza superiore =1,00, che è stato inferiore in modo significativo ($p < 0,001$) al limite superiore di 1,20 stabilito per accettare l'equivalenza tra la capecitabina e il regime 5FU/LV. Inoltre, a tre anni, il 3,6% in più dei pazienti trattati con la capecitabina erano liberi da malattia rispetto al gruppo trattato con 5FU/LV, e questa differenza si è dimostrata marginalmente significativa ($p = 0,0528$), mentre la sopravvivenza libera da reci-

Tabella 2. Confronto dell'attività e della tossicità degli schemi indicati prima e dopo l'aggiunta del bevacizumab.

Risultati	Senza bevacizumab ± celecoxib			Con bevacizumab ± celecoxib	
	FOLFIRI (n=144)	mIFL (n=141)	CapIRI (n=145)	FOLFIRI + bevacizumab (n=57)	mIFL + bevacizumab (n=60)
Risposta globale	47%	42%	38%	54%	53%
SLP mesi	7.6	5.8	5.5	9.9	8.3
SG mesi	23.1	17.6	18.9	NR	18.7
Diarrea	13%	19%	48%	11%	12%
Disidratazione	6%	7%	19%	5%	2%
Neutropenia	40%	39%	31%	52%	29%
Mortalità a 60 gg	2.9%	5.8%	3.5%	1.8%	6.8%

diva è stata superiore in modo significativo ($p=0,047$). Anche la sopravvivenza globale ha mostrato una tendenza alla superiorità con la capecitabina ($HR=0,84$, $p=0,0706$)³⁵. Inoltre, l'analisi farmaco-economica dello studio ha mostrato che, sebbene la capecitabina sia più costosa del regime 5FU/LV, l'utilizzo complessivo di risorse sanitarie è stato significativamente ridotto dall'uso della capecitabina rispetto al 5FU/LV³⁶. Successivamente, lo schema XELOX è stato confrontato con gli schemi standard Mayo

Clinic e Roswell Park nel trattamento adiuvante del cancro del colon stadio III. L'analisi della tollerabilità di questo studio è stata riportata recentemente: la comparsa di tossicità di grado ≥ 3 è stata a favore dello schema XELOX per la neutropenia (5,3% vs 10,9%), le neutropenia febbrile (0,2% vs 3,8%) e la stomatite severa (0,6% vs 7,9%); tuttavia, lo XELOX ha provocato maggiore tossicità cutanea (3,6% vs 0,2%) e neurologica (8,1% vs 0%)³⁷. Inoltre, sulla base dei recenti dati dello studio MOSAIC,

che ha mostrato che il regime FOLFOX4 per 12 cicli riduce il rischio di recidiva a 3 anni rispetto allo stesso regime infusionale LV5FU2 senza l'oxaliplatino in pazienti con cancro del colon operato stadio II-III³⁸, lo schema FOLFOX4 è stato utilizzato in recenti studi sulla terapia adiuvante. Infatti, lo studio AVANT sta valutando l'aggiunta del bevacizumab (ogni due o tre settimane) al FOLFOX4 oppure allo XELOX nel trattamento adiuvante del cancro del colon stadio II-III. **TiM**

Bibliografia

1. Jemal A, Murray T, Ward E, *et al.* Cancer Statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55:10-30.
2. The Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: An updated meta-Analysis. J Clin Oncol 2004; 22:3766-3775.
3. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, *et al.* Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004; 15:1797-1806.
4. André T, Colin P, Louvet C, *et al.* Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a Randomized Trial. J Clin Oncol 2003; 21:2896-2903.
5. Miwa M, Ura M, Nishida M, *et al.* Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer 1998; 38: 1274-1281.
6. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, *et al.* Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer. Biochem Pharmacol 1998; 55: 1091-1097.
7. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, *et al.* Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. J Clin Oncol 2000 18:1337-1345.
8. 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; 19:2282-2292.
9. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, *et al.* Oral capecitabine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001; 19:4097-4106.
10. Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: pooled data from two large, phase III trials. Capecitabine Colorectal Cancer Group. Eur J Cancer 2002; 38 (Suppl 2):15-20.
11. Liu G, Franssen E, Fitch MI, *et al.* Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15:110-115.
12. Twelves C, Gollins S, Grieve R, *et al.* A randomised cross-over trial comparing patient preferences for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer Ann Oncol 2006; 7:239-245.
13. Feliu J, Escudero P, Llosa F, *et al.* Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an Oncopaz Cooperative Group study. J Clin Oncol 2005; 23:3104-3111.
14. Ward SE, Kaltenthaler E, Cowan J, *et al.* The clinical and economic benefits of capecitabine and tegafur with uracil in metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2006; 95:27-34.
15. Twelves C, Boyer M, Findlay M, *et al.* Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. Eur J Cancer 2001; 37:597-604.
16. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343: 905-914.
17. 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 multicenter randomised trial. Lancet 2000; 355:1041-1047.

18. **de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al.** Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.
19. **Pluzanska A, Mainwaring P, Cassidy J, et al.** Final results of a randomized phase III study evaluating the addition of oxaliplatin first-line to 5-FU followed by irinotecan at progression in advanced colorectal cancer (LIFE study). *Proc Am Soc Clin Oncol Annual Meeting* 23, 250s, 2005 (abstract 3517).
20. **Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al.** Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol Annual Meeting* 21, 2002 (abstract 512).
21. **Cassidy J, Taberero J, Twelves J, et al.** XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2084-209.
22. **Twelves CJ, Butts CA, Cassidy J, et al.** Capecitabine/oxaliplatin, a safe and active first-line regimen for older patients with metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of a large phase II study. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5:101-107.
23. **Comella P, Natale D, Farris A, et al.** Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. Final results of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) trial 0108. *Cancer* 2005; 104:282-289.
24. **Comella P, Massidda B, Palmieri S, et al.** Biweekly oxaliplatin combined with oral capecitabine (OXXEL regimen) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer patients. A Southern Italy Cooperative Oncology Group phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56:481-486.
25. **Feliu J, Salud A, Escudero P, et al.** XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94:969-975.
26. **Arkenau, H. Schmoll H, Kubicka S, et al.** Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the safety and efficacy analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol Annual Meeting* 23, 16s, 2005 (abstract 3507).
27. **Massuti B, Gómez A, Sastre J, et al.** Randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (XELOX) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (FUFOX) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol Annual Meeting* 24, 18S, 2006 (abstract 3580).
28. **Hochster HS, Hart LL, Ramnathan RK, et al.** 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. *Proc Am Soc Clin Oncol Annual Meeting* 24, 18S, 2006 (abstract 3510).
29. **Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al.** XELOX vs FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium* (abstract 270), 2007.
30. **Salts LB, Clarke S, Diaz Rubio E, et al.** Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium* (abstract 238), 2007.
31. **Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, et al.** Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2005; 15: 279-287.
32. **Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, et al.** A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol* 2005; 16:282-288.
33. **Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, et al.** A randomized trial of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in metastatic colorectal cancer (BICC-C). *Proc Am Soc Clin Oncol Annual Meeting* 24, 18S, 2006 (abstract 3506).
34. **Köhne C, de Greve J, Bokemeyer C, et al.** Capecitabine plus irinotecan versus 5FU/FA/irinotecan ± celecoxib in the first line treatment of metastatic colorectal cancer: safety results of the prospective multicenter EORTC phase III study 40015. *Proc Am Soc Clin Oncol Annual Meeting* 16s, 2005 (abstract 3525).
35. **Twelves C, Wong A, Novacki MP, et al.** Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-2704.
36. **Cassidy J, Douillard J-Y, Twelves C, et al.** Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial *Br J Cancer* 2006; 94:1122-1129.
37. **Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero JM, et al.** Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:102-107.
38. **André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al.** Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-2351.