



COMBINAȚII DE XELODA ÎN CANCERELE
COLORECTALE METASTATICE : STUDII DE
FAZA A II-A

Rezumatul tezei de doctorat

Doctorand:
Anca Mihailov

Conducător științific :
Prof. Dr. Nicolae Ghilezan

2010

CUPRINS

A. CONSIDERAȚII TEORETICE

Capitolul I.

EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI COLORECTAL METASTATIC p5

Capitolul II.

TENDINȚE, PROBLEME ACTUALE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI
COLORECTAL METASTATIC p11

B. CONTRIBUTII PERSONALE

Capitolul III.

DOUA STUDII DE FAZA A II-A CU XELODA ÎN COMBINAȚIE PENTRU CANCER
COLORECTAL METASTATIC p40

Capitolul IV.

XELIRI: UN STUDIU DE FAZA A II-A p46

Capitolul V.

XELOX: UN STUDIU DE FAZA A II-A p86

Capitolul VI.

DISCUȚII GENERALE ȘI REMARCI FINALE p118

BIBLIOGRAFIE p121

Cuvinte cheie: **Xeloda, cancer colorectal metastatic, combinații, eficacitate, rată de răspuns, supraviețuire, interval liber de boală, toxicitate, calitatea vieții, chestionare**

Introducere: Cancerul colorectal este o problemă majoră de sănătate atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare. Abordarea terapeutică în această neoplazie a cunoscut în ultimii ani modificări majore. Astfel, pe lângă preocuparea permanentă de a găsi noi medicamente și scheme terapeutice care să amelioreze supraviețuirea și calitatea vieții pacienților, există un interes constant pentru îmbunătățirea schemelor complexe de administrare a medicamentelor deja existente. Posibilitatea înlocuirii schemelor infuzionale pe baza de 5Fluorouracil cu o medicație orală cu Xeloda ar reprezenta, evident, o ameliorare a confortului pacienților, ar reduce numărul vizitelor la spital și ar reduce riscurile aferente abordului venos, fie el central sau periferic. Din acest motiv ideea non-inferiorității față de 5Fluorouracil stă la baza majorității studiilor care încorporează

Xeloda în scheme complexe în cancerul colorectal. Există deja dovezi incontestabile de faza a II-a și III care susțin substituția 5FU cu Xeloda, fie singură, fie în combinație cu alți agenți ca Irinotecan și Oxaliplatin, scopul lor fiind crearea unor alternative cel puțin la fel de eficiente la schemele clasice, și care să prezinte avantajul caracterului lor strict ambulator. Noi am încercat pe parcursul cercetării noastre să evaluăm eficacitatea și siguranța a două protocoale care încorporează Xeloda și agenți activi ca Irinotecan și Oxaliplatin în tratamentul cancerului colorectal metastatic. Obiectivul nostru principal a fost evaluarea eficacității (activității) și profilului de siguranță al celor două regimuri de chimioterapie. Obiectivele secundare au fost reprezentate de parametri adiționali de eficiență (timpul până la progresia bolii și supraviețuirea) precum și o analiză a calității vieții pacienților.

Teza este structurată în două părți: partea generală, teoretică, și partea de contribuții personale. **Partea generală** structurată în două capitole, prezintă atât epidemiologia cancerelor colorectale (capitolul I), tendințele și problemele terapeutice actuale în această neoplazie (capitolul II), cât și probleme de tratament la pacienții cu această boală. **Partea de contribuții personale** conține patru capitole: un capitol care detaliază premisele generale ale celor două studii, urmat de o descriere detaliată a metodologiei generale pentru ambele studii. În continuare, cele două studii sunt prezentate în detaliu: capitolul IV prezintă studiul de faza a II-a care utilizează regimul XELIRI, capitolul V corespunzând studiului cu regimul XELOX. Capitolul VI prezintă discuțiile generale, concluziile și remarcile finale. **Capitolul III. Metodologie:** Evaluarea activității și profilului de tolerabilitate al combinațiilor de Xeloda s-a realizat în cadrul a două studii de faza a II-a nerandomizate, cu design similar, recrutând pacienți cu cancer colorectal metastatic. Regimurile de chimioterapie au constat din combinația a două medicamente diferite cu activitate deja dovedită în cancerul colorectal, Irinotecan și Oxaliplatin, cu Xeloda (Capecitabina) o fluoropirimidina orală care reprezintă de fapt un precursor de Fluorouracil. Primul protocol, cu acronimele XELIRI, a reprezentat de fapt combinația de Irinotecan în dozele uzuale din protocoalele clasice și Xeloda, care a înlocuit standardul reprezentat de 5Fluorouracilul în perfuzie continuă. Al doilea, protocolul XELOX, a combinat Oxaliplatinul în doză standard administrat la trei săptămâni cu aceeași Xeloda. Datorită medicației orale cu Xeloda, care, este dovedit în studiile de farmacocinetică, mimează perfuziile continue de 48 ore cu 5Fluorouracil din protocoalele standard, ambele regimuri de chimioterapie au fost administrate în sistem exclusiv ambulator. Pe lângă evaluarea ratei de răspuns, tolerabilității și datelor de supraviețuire, am efectuat și o analiză a calității vieții. Am utilizat două chestionare: cel standard EORTC QLQ-C30 v3.0 [8] și EORTC QLQ-LMC21[9], conceput inițial de către EORTC pentru pacienții cu metastaze hepatice de cancer colorectal. **Capitolul IV. Regimul XELIRI: un studiu de faza a II-a în cancerul colorectal metastatic. Obiective și criterii de evaluare:** Obiectivul nostru **primar** a fost reprezentat de determinarea activității și siguranței protocolului prin evaluarea ratei de răspuns – RR și, respectiv, a toxicității. **Obiectivele secundare** au fost reprezentate de parametri adiționali de eficacitate: (timpul până la progresia bolii – TTP, supraviețuirea generală și supraviețuirea mediană), precum și calitatea vieții. **Criteriile de eligibilitate:** adenocarcinoame colorectale avansate, nerezecabile sau metastatice confirmate histologic; vârsta între 18 și 70 ani; indice de performanță ECOG între 0 și 2; cel puțin o leziune măsurabilă

($\geq 20/20$ mm) prin examen obiectiv sau radiologic (radiografie toracică, ecografie abdominală sau tomografie computerizată); pacienți chimionaiivi/regim adjuvant conținând doar 5FU/Leucovorin și încheiat cel puțin 12 luni înainte de înrolare; fără radioterapie cu cel puțin 4 săptămâni înainte de intrarea în studiu; funcție hematologică (neutrofile $>1500/\text{mmc}$ și trombocite $>100000/\text{mmc}$), hepatică (bilirubină <1.5 mg/dl și transaminaze <2.5 de ori limita maximă admisă) și renală (creatinina <1.5 mg/dl) adecvate; consimțământ informat semnat. **Criterii de excludere:** absența leziunilor măsurabile; vârsta peste 70 ani; chimioterapie anterioară pentru boală metastatică; alterarea funcției hematologice, hepatice sau renale; ECOG 3 sau 4; diaree cronică, sindrom ocluziv intestinal nerezolvat; alte comorbidități semnificative; metastaze cerebrale nerezecabile; absența consimțământului informat. **Metode:** Protocolul **XELIRI** Capecitabină $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ de două ori pe zi ziua 2-15, urmate de 7 zile pauză q21 și Irinotecan $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ ziua 1 timp de 90 minute iv q 21. **Evaluarea răspunsului și considerații statistice:** Răspunsul la terapie a fost evaluat prin criteriile RECIST. Curbele de supraviețuire au fost estimate cu metoda Kaplan-Meier și comparate cu un test log-rank. Evaluarea diferențelor procentuale s-a făcut cu testul hi pătrat cu corecția Yates care a fost aplicată acolo unde erau prea puține observații. **Rezultate:** În total au fost recrutați 36 de pacienți între ianuarie 2004 și ianuarie 2007, într-un singur centru. Pentru toți pacienții s-a realizat o urmărire postterapeutică minimă 12 de luni. Lotul în studiu a cuprins pacienți cu o vârstă mediană de 62,5 ani (interval între 41 și 72); distribuția a fost aproape egală sub aspectul performanței ECOG și localizarea tumorii primare (colon, respectiv rect), o treime din ei (33%) aveau metastaze multiple, ficatul, plămânul, și retroperitoneul fiind localizările cele mai frecvente. Mai mult de jumătate din lotul din studiu a constat din pacienți cu un indice de performanță bun (54%, față de 44%); majoritatea pacienților aveau tumora primară colonică (61% față de 39%). **Activitate clinică:** Protocolul XELIRI s-a dovedit a fi activ, realizând o rată de răspuns parțial de 25% și o rată de răspuns complet de 11%. Stabilizarea bolii s-a realizat la 15 pacienți (41%). Un aspect important este faptul că stabilizarea a avut o durată de minim 4 luni la toți acești pacienți. Indicele de performanță și antecedentele de chimioterapie adjuvantă nu au influențat răspunsul la tratament. Nici vârsta, sexul, prezența metastazelor multiple, nici localizarea tumorii primare (colon sau rect) nu au influențat răspunsul la tratament. **Compliance:** În total, 33 de pacienți au terminat minimul planificat de 6 cicluri de XELIRI; s-au administrat 6 cicluri la majoritatea pacienților; 3 pacienți au primit numai 3 cicluri de chimioterapie din cauza progresiei bolii și deteriorării din punct de vedere clinic, iar restul au primit toate cele 6 cicluri de chimioterapie. Trebuie observat faptul că s-au administrat efectiv 207 cicluri din cele 217 planificate. Principalele toxicități, așa cum era de așteptat de la un regim bazat pe Irinotecan, au fost digestive; interesant a fost că singurele evenimente de gradul 3 înregistrate au fost grețurile și vărsăturile, nu diareea, care este specifică pentru fluoropirimidine și Irinotecan. Totuși, s-au înregistrat grețuri și vărsături de gradul 3 numai la 2 pacienți (1%). Cele mai frecvente evenimente au fost de gradul 2, care s-au înregistrat la proximativ 40% din pacienți, atât diaree, cât și grețuri/vărsături. Este de asemenea important de observat profilul de toxicitate hematologică foarte scăzută al combinației, cu foarte puține evenimente de gradul 2 – aproximativ 20%, atât anemie cât și neutropenie. S-a înregistrat trombocitopenie de grad 1 în 3% din cazuri, practic cu foarte puține evenimente de gradul 2 și nici unul de gradul 1. Nu am înregistrat creșteri ale bilirubinei,

care sunt asociate cu chimioterapia cu Capecitabină, nici ale transaminazelor. Modelul temporal de apariție, atât al toxicității neurologice, cât și cutanate, a fost cumulativ. Așa cum era de așteptat, profilul toxicității neurologice a fost redus pentru acest regim cu conținut de Irinotecan. **Date de supraviețuire:** Supraviețuirea generală mediană pentru XELIRI a fost de 15,4 luni (IC 95%: 12,8-18,3). Pentru XELIRI, rata actuarială a supraviețuirii a fost de 67%, iar rata actuarială a supraviețuirii la 2 ani de 21%. Pentru XELIRI, supraviețuirea actuarială fără progresie a bolii a fost de 47%, și același parametru calculat la 2 ani a fost de 18%. Pentru pacienții tratați cu XELIRI, supraviețuirea mediană fără progresie a bolii a fost de 11,1 luni (IC 95%: 6,6-3,5). Am efectuat, de asemenea, o analiză multivariată a supraviețuirii. Nici numărul de localizări ale metastazelor, nici localizarea tumorii primare nu au influențat supraviețuirea. A fost interesant de observat că singurul parametru demografic care a fost factor de prognostic independent a fost indicele de performanță, care a influențat semnificativ supraviețuirea, cu $p < 0,01$. Terapia adjuvantă anterioară nu a influențat supraviețuirea. Vârsta nu a fost un factor independent de prognostic pentru supraviețuire. Așa cum era de așteptat, perioada de timp până la progresia a bolii nu a fost influențată de diverși parametri demografici. Nici localizarea tumorii primare, nici numărul de localizări metastatice nu au influențat supraviețuirea. Totuși, așa cum era de așteptat, curba perioadei până la progresie a bolii arată o diferență semnificativă statistic în corelație cu indicele de performanță, care a fost un factor independent de prognostic. Nici sexul, nici vârsta nu au influențat supraviețuirea; a fost interesant de observat faptul că terapia adjuvantă din antecedente influențează timpul până la progresie într-un mod semnificativ statistic. **Rezultate în ceea ce privește calitatea vieții:** Timpul mediu necesar pentru completarea chestionarului a fost de proximativ 15 minute, și majoritatea pacienților nu au avut nevoie de ajutor pentru aceasta. Complanța pacienților pentru chestionarul auto-administrat a fost de 97% (1 pacient din cei 37 a refuzat să completeze chestionarul încă de la început, iar altul a refuzat să îl completeze după tratament). Am efectuat trei feluri de analiză a datelor obținute din EORTC QLQ 30, utilizând manualul de cuantificare EORTC. Prima analiză a fost adresată stării globale de sănătate înainte și după tratament; a existat o scădere ușoară a acesteia, de la scorul 13,33 la 11,43, dar nu a realizat o semnificație statistică. A doua analiză a evaluat cele 5 domenii ale calității vieții: funcționalitatea fizică (PF/FF), funcționalitatea de rol (RF/FR), funcționalitatea emoțională (EF/FE), funcționalitatea cognitivă (CF/FC) și funcționalitatea socială (SF/FS). Nu a existat o diferență semnificativă statistic între aceste domenii înainte și după tratament la pacienții care au primit chimioterapie cu combinația XELIRI. Interesant este faptul că funcționalitatea cognitivă pare să se fi îmbunătățit în urma chimioterapiei într-un mod semnificativ (81,90 față de 74,76), cu $p = 0,04$. Trebuie să menționăm că scorurile funcționale cele mai mari au fost observate la funcționalitatea fizică și de rol; funcționalitatea emoțională și socială aveau scorurile cele mai scăzute înaintea tratamentului. A treia analiză s-a efectuat în legătură cu simptomele. Aparent, calitatea vieții (QOL) pacienților care au primit chimioterapie XELIRI a fost influențată cel mai sever de către diaree, grețuri și vărsături (cele mai frecvente toxicități), care au avut scoruri de 46,67, respectiv 30,00. Nu au existat diferențe semnificative statistic înainte și după tratament pentru astenie, durere, dispnee sau insomnie. Totuși, au fost prezente la acești pacienți creșteri ale scorului pentru grețuri și vărsături (30,00 față de 5,71, cu $p < 0,01$), scăderea poftei de mâncare (23,81 față de 14,29, cu

$p < 0,02$), constipație (10,48 față de 1,90, cu $p < 0,02$), diaree (46,67 față de 0,95, cu $p < 0,01$). A fost interesant faptul că există o tendință spre semnificație statistică a problemelor financiare; datorată probabil costurilor implicate de tratamentul pentru cancer. **Discuții:** Merită amintit faptul că, în momentul inițierii acestui studiu, rezultatele studiilor care deschideau “era terapiei țintite” în cancerul colorectal erau încă în lucru. Mai mult, deși limitările de natură economică reprezintă un obstacol în calea utilizării pe scară largă terapiei țintite pentru cancer colorectal în țara noastră, folosirea alternativei oferite de protocolul activ XELIRI reprezintă una dintre posibilitățile de îmbunătățire a abordării cazurilor de cancer colorectal metastatic. De asemenea, este important de observat faptul că există o categorie de pacienți care au contraindicații majore pentru terapia țintită (metastaze cerebrale, comorbidități, etc.); ei sunt primii beneficiari a terapiei “ne-țintite”, care este bine tolerată și activă. Combinația XELIRI pare atractivă și din motive ca ușurința administrării sau, parțial, a toxicităților care nu se suprapun.

Discuții și concluzii: Din punct de vedere al obiectivelor acestui prim studiu de faza a II-a, am reușit să demonstrăm activitatea puternică a protocolului XELIRI, cu un profil de toxicitate favorabil comparativ cu datele din literatura de specialitate. Scăderea nesemnificativă a calității vieții pacienților în timpul tratamentului este remarcabilă. **Combinația XELIRI poate fi definită ca o alternativă serioasă la “standardul de aur” reprezentat până acum de FOLFIRI.** **Capitolul V: Regimul XELOX – un studiu de faza a II-a în cancerul colorectal metastatic. Obiective, eligibilitate și criteriile de evaluare:** au fost aceleași cu cele prezentate anterior pentru regimul XELIRI. **Rezultate:** Între ianuarie 2004 și ianuarie 2007, au fost recrutați într-un singur centru 37 de pacienți cu cancer colorectal metastatic. Termenul-limită pentru analiza datelor din studiu a fost martie 2008. S-a realizat o urmărire minimă de 12 luni la toți pacienții. Trebuie accentuat faptul că toți pacienții au fost tratați în regim de ambulator. Lotul de pacienți a cuprins subiecți cu o vârstă mediană de 55 de ani (interval între 32 și 73), aproximativ o treime cu metastaze multiple; plămânul, ficatul și retroperitoneul au fost localizările cele mai frecvente. Din lot au făcut parte 25 de pacienți (61%) cu indice de performanță 2, și 12 pacienți (37%) cu indice de performanță bun, de 1. **Activitatea clinică:** Toți pacienții au fost urmăriți pentru un minim de 12 luni. XELOX a realizat o rată de răspuns suficient de ridicată pentru acest lot: stabilizarea bolii s-a obținut la 14 pacienți (38%) din grupul XELOX. Este important de observat că stabilizarea bolii a avut o durată minimă de 4 luni la toți acești pacienți. S-a înregistrat răspuns parțial la un număr de 13 pacienți (35%) și, aspect important, răspuns complet la 3 pacienți (8%); toate răspunsurile obiective au fost confirmate timp de cel puțin 4 săptămâni de la prima observație. 7 pacienți (19%) au avut boală progresivă sub chimioterapie. **Compliance:** Un număr total de 33 pacienți (93%) au terminat cele 6 cicluri planificate de XELOX; s-a administrat un număr median de 6 cicluri. Un pacient a primit un singur ciclu de chimioterapie și 3 pacienți au primit numai 3 cicluri, din cauza progresiei bolii și deteriorării clinice. Este important de observat faptul că, deși 4 pacienți nu au efectuat toate clurile de chimioterapie planificate, cauza întreruperii precoce a fost progresia bolii în majoritatea cazurilor. Am înregistrat numai o întrerupere a chimioterapiei la acest grup, datorită toxicității de gradul 3, precum și una datorită refuzului pacientului, deși continuarea era clinic realizabilă. Toxicitatea a fost în general ușoară, cu excepția unui eveniment (deces cauzat de infarct miocardic), ce ar putea fi interpretat ca toxicitate

cardiacă de grad 4. Am observat atât creșterea bilirubinei, care este adesea asociată chimioterapiei cu Capecitabină, cât și a transaminazelor. Așa cum am descris mai sus, toxicitatea a fost ușoară, cu foarte puține evenimente de grad 3. Un fapt interesant a fost că singurele evenimente de grad 3 neurologice au fost grețurile și vărsăturile (1% din pacienți). Totuși, alături de masa toxicității hematologice de grad 1, trebuie să menționăm frecvența ridicată a asteniei de grad 2 (32%), precum și a grețurilor și varsaturilor de grad 2 (19%). Am înregistrat, de asemenea, anemie de grad 2 în 4% din cazuri, practic fără neutropenie de grad 2 și numai 2% de trombocitopenie de grad 3; nu am înregistrat diaree de grad 2 la protocolul XELOX. Așa cum era de așteptat, sindromul mână-picior a fost observat la majoritatea pacienților începând cu al doilea ciclu, și a crescut treptat în intensitate din cauza aspectului cumulativ al apariției. Totuși, fiindcă toxicitățile de grad 3 au fost observate numai la începutul ciclului al șaselea, nu am înregistrat întreruperi ale tratamentului datorită sindromului mână-picior dat de Capecitabină. Cât despre toxicitatea neurologică, a fost observată cel mai frecvent după trei cicluri de tratament, probabil datorită dozei cumulative de Oxaliplatin. **Date de supraviețuire:** Supraviețuirea generală mediană a fost de 15,1 luni (IC 95%: 10,4-19,2) pentru grupul XELOX. La acest grup, supraviețuirea actuarială la un an a fost de 73%. Tot la acest grup, supraviețuirea actuarială fără progresia bolii la un an a fost de 36%; același obiectiv calculat la doi ani a fost 4%. Supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 9,4 luni (IC 95%: 7,4-11,9). Am încercat și efectuarea unei analize univariate pentru a găsi corelația între diverși parametri și supraviețuire. Am înregistrat o lipsă de diferență statistică, care demonstrează că nici un parametru nu are influență nici asupra supraviețuirii globale, nici a perioadei de timp până la progresia bolii. **Rezultate privind calitatea vieții:** Complanța pacienților la completarea chestionarului auto-administrat a fost de 97%. (1 pacient din 37 a refuzat să completeze chestionarul). Am efectuat trei feluri de analiză pe datele furnizate de chestionarul EORTC QLQ 30, utilizând manualul de cuantificare EORTC. Prima a evaluat starea globală de sănătate înainte și după tratament; a existat o deteriorare ușoară a stării generale de sănătate, de la 14,29 la 11,90, dar aceasta nu a atins pragul de semnificație statistică ($p=0,23$, fără semnificație). A doua analiză a fost adresată determinării celor cinci domenii ale calității vieții: funcționalitatea fizică (PF/FF), funcționalitatea de rol (RF/FR), funcționalitatea cognitivă (CF/FC) și funcționalitatea socială (SF/FS). Nu au existat diferențe semnificative înainte și după tratament la pacienții care au primit chimioterapie cu combinația XELOX pentru nici unul din domeniile funcționale. Merită observat faptul că cele mai mari scoruri au fost pentru funcționalitățile fizică și cognitivă; scorurile pentru funcționalitățile emoțională și socială au fost cele mai scăzute, și înainte, și după tratament. A treia analiză s-a adresat simptomatologiei. Aparent, calitatea vieții (QOL) la pacienții care au primit chimioterapie cu XELOX a fost cel mai semnificativ afectată de diaree, grețuri și vărsături, cu scoruri de 15,24 și, respectiv, 26,67. Nu au existat diferențe semnificative statistic pentru astenie, durere, dispnee și insomnie înainte și după tratament. Totuși, la acest grup de pacienți a fost prezentă creșterea scorurilor pentru grețuri și vărsături (26,67 față de 5,24, cu $p<0,01$), constipație (11,43 față de 3,81, cu $p<0,02$), diaree (15,24 față de 0,95, cu $p<0,01$). **Discuții:** Combinația dintre Oxaliplatin și Capecitabină reprezintă o abordare interesantă în special datorită lipsei suprapunerii importante de toxicități între cele două medicamente. Protocolul XELOX are activitate clinică ridicată, parțial explicată de datele preclinice care

sugerează că Oxaliplatinul și Capecitabina au activitate supra-aditivă în combinație. Profilul ei de siguranță, pare superior tuturor protoalelor care utilizează o combinație între Oxaliplatin și o fluoropirimidină.

Studiul nostru de faza a II-a are drept scop cercetarea activității protocolului XELOX fără a intenționa vreo comparație, însă rezultatele ne pot îndreptăți să afirmăm non-inferioritatea față de alte protoale, și considerăm cu abordarea merită o cercetare mai aprofundată. Sub aspectul toxicității hematologice și digestive, combinația a avut efecte minime, cu foarte puține evenimente de grad 3; am observat greață și vomă de gradul 3 numai la 2 pacienți (1%), și astenie, precum și grețuri/vărsături de grad 2 la numai 32%, respectiv 19%. Toxicitatea neurologică a apărut în timp după modelul tuturor combinațiilor care conțin Oxaliplatin, datorită dozei cumulative. Totuși, gândindu-ne la incidența crescută a sindromului mână-picior (hand-foot syndrome – HFS) și la incidența scăzută a neuropatiei, dacă ne amintim că HFS este considerat consecința expunerii cronice cotidiene, putem considera că toxicitatea neurologică indusă de Oxaliplatin poate masca simptomele date de HFS indus de Xeloda, și viceversa. De asemenea, în ciuda numărului mic de pacienți și a absenței criteriilor de selecție care să identifice o sursă evidentă de confuzie, putem aprecia că perioada de timp până la progresia bolii și supraviețuirea mediană globală au fost asemănătoare cu cele raportate de alte studii. În plus față de aceasta, comparația este favorabilă și cu combinațiile dintre același partener (Oxaliplatin) cu 5Fluorouracil. În ciuda creșterii scorurilor simptomelor asociate chimioterapiei, calitatea generală a vieții nu a fost afectată. Cea mai probabilă explicație este aceea că efectele adverse ale terapiei nu au avut impact puternic asupra calității vieții. În plus, calitatea vieții la pornire era foarte probabil suboptimală; unii pacienți suferiseră consecințele fizice ale operației și efectele psihologice ale diagnosticului de cancer (mai ales aceia care fuseseră operați cu intenție paliativă înainte chimioterapiei). Se poate observa o suprapunere între domenii corespunzătoare ale metodelor de evaluare (funcționalitatea fizică la QLQ C30, respectiv nutriție și astenie la QLQ LMC21). Considerăm că cele două metode se completează reciproc în evaluarea stării globale de sănătate și toxicității tratamentului, și că pot fi folosite împreună pentru analiza acestuia. **Concluzii și remarci finale:** **1)** Există o tendință actuală spre folosirea Capecitabinei în defavoarea 5FU, însă regimurile practice de tratament sunt necunoscute. **2)** Am investigat în două studii de faza a II-a combinații ale Capecitabinei cu două medicamente deja foarte active în cancerul colorectal avansat. **3)** Ambele regimuri prezintă activitate bună și un profil al toxicității favorabil. **4)** Ambele regimuri sunt bine tolerate și nu impiedică asupra calității vieții pacienților. **5)** Comoditatea administrării orale a Xeloda este, de asemenea, un avantaj important, numărul de vizite la spital fiind astfel redus semnificativ. Acest lucru este și mai important în servicii medicale supra-aglomerate, cum este al nostru. **6)** Folosind aceste rezultate, așteptăm cu nerăbdare să ne tratăm pacienții cu aceste regimuri și, ca un pas înainte, să inițiem un trial de faza a III-a, poate în combinație cu un agent țintit. **7)** Selectarea rațională a Capecitabinei în dauna 5FU pentru chimioterapia combinată a cancerului colorectal metastatic se va face în anii viitori pe baza unor biomarkeri predictivi.

CURRICULUM VITAE

1. **NUME: MIHAILOV**
2. **PRENUME: ANCA**
3. **DATA ȘI LOCUL NAȘTERII: 12 IULIE 1971 ARAD**
4. **CETĂȚENIE: ROMÂNĂ**
5. **STUDII:**

1989 - 1995	DIPLOMA DE MEDIC	U.M.F. CLUJ-NAPOCA FACULTATEA DE MEDICINA GENERALA
1996 - 2000	MEDIC REZIDENT	INSTITUTUL ONCOLOGIC CLUJ-NAPOCA
2000 - 2005	MEDIC SPECIALIST	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA
2006 - prezent	MEDIC PRIMAR	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA

6. **TITLURI ȘTIINȚIFICE:**

DOCTORAND ÎN MEDICINĂ, SPECIALITATEA ONCOLOGIE – MINISTERUL ÎNVĂȚĂMÂNTULUI,
U.M.F. CLUJ-NAPOCA, 2005: “XELODA COMBINATIONS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER:
PHASE II STUDIES

7. **EXPERIENȚA PROFESIONALĂ:**

PERIOADA	1995-2000	01.01.2000- 30.04.2002	01.05.2002- 31.10.2002	01.11.2002- 31.12.2005	01.01.2006-
LOCUL	INSTITUTUL ONCOLOGIC CLUJ-NAPOCA	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA	C.H.U. “CHARLES NICOLLE“	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA
INSTITUTIA	INSTITUTUL ONCOLOGIC CLUJ-NAPOCA	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA	CENTRE DES TUMEURS DIGESTIFS	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA
FUNCTIA	MEDIC REZIDENT	MEDIC SPECIALIST	INTERN	MEDIC SPECIALIST	MEDIC PRIMAR

8. **LOCUL DE MUNCĂ ACTUAL ȘI FUNCȚIA:**
**SPITALUL CLINIC CFR CLUJ-NAPOCA, MEDIC PRIMAR ONCOLOGIE MEDICALĂ,
COMPARTIMENTUL DE ONCOLOGIE MEDICALĂ**

9. **VECHIME LA LOCUL DE MUNCĂ ACTUAL: 10 ani**

10. LUCRĂRI PREZENTATE LA MANIFESTARI ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE:

1) ANCA MIHAILOV, DANA GRECEA: “HORMONOTERAPIA CU TAMOXIFEN ÎN CANCERUL MAMAR OPERABIL” – CONGRESUL SOCIETĂȚII ROMANE DE RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, ORADEA, 1998

2) ANCA MIHAILOV, DANA GRECEA: “CHIMIOTERAPIE SECVENTIALA ÎN CANCERUL MAMAR OPERABIL” - CONGRESUL SOCIETĂȚII ROMANE DE RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, ORADEA, 1998

3) ANCA MIHAILOV, CIULEANU T.E., TODOR N., GHILEZAN N., CĂINAP C: “BI-WEEKLY IRINOTECAN + HIGH DOSE INFUSIONAL FOLINIC ACID AND 5FU COMBINATION AS FIRST LINE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED INOPERABLE, METASTATIC OR RELAPSED COLORECTAL CARCINOMA PATIENTS, A PHASE II STUDY” – THE CONGRESS OF THE BALKAN UNION OF ONCOLOGY, BRAȘOV, ROMANIA, 2000

4) ANCA MIHAILOV, ALINA MUNTEANU, F. MUREȘAN, T. ONIU, M. CAZACU: CHIMIOTERAPIA ADJUVANTĂ TIP FOLFOX ÎN ADENOCARCINOAMELE COLORECTALE OPERATE RADICAL. UN STUDIU DE FAZĂ II” – ZILELE INSTITUTULUI ONCOLOGIC “ION CHIRICUȚĂ” CLUJ-NAPOCA, SEPTEMBRIE 2004

5) ANCA MIHAILOV, ALINA MUNTEANU, C.LUNGOCI, D. VALEAN, T. ONIU, F. MUREȘAN, M.CAZACU: “CHIMIOTERAPIA PALIATIVĂ DE TIP XELOX ȘI XELIRI ÎN CARCINOAMELE COLORECTALE METASTATICE. UN STUDIU DE FAZA A II-A” ZILELE INSTITUTULUI ONCOLOGIC “ION CHIRICUȚĂ” CLUJ-NAPOCA, SEPTEMBRIE 2004

6) ANCA MIHAILOV, ALINA MUNTEANU, CARMEN VASILINIUC, F. MUREȘAN, M. CAZACU : “RADIOCHIMIOTERAPIA CONCOMITENTĂ ÎN TUMORILE DIGESTIVE, MANAGEMENTUL TOXICITĂȚII” – AL XVI-LEA CONGRES AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, CLUJ-NAPOCA, SEPTEMBRIE 2005

7) CURS POSTUNIVERSITAR PENTRU MEDICII DE FAMILIE : “SCREENINGUL CANCERULUI COLORECTAL” 2005, CLUJ-NAPOCA (LECTOR)

8) ANCA MIHAILOV: “NEOAJUVANT OR ADJUVANT TREATMENT IN PANCREATIC CANCER?” - EUROPEAN PANCREATIC CLUB, CLUJ-NAPOCA, 2007

9) ANCA MIHAILOV: “NEOAJUVANT RADIOCHEMOTHERAPY IN RECTAL CANCER. POSTGRADUATE COURSE OF THE EUROPEAN DIGESTIVE SURGERY ASSOCIATION” – CLUJ-NAPOCA, 2010

10) ANCA MIHAILOV: “TRATAMENT NEOAJUVANT ÎN CANCERUL RECTAL OPERABIL?” – CONGRESUL NAȚIONAL DE CHIRURGIE, CLUJ-NAPOCA, 2010

11) ANCA MIHAILOV, ALINA MUNTEANU: “XELODA COMBINATIONS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER” – CONGRESS OF THE BALKAN UNION OF ONCOLOGY, SIBIU, ROMANIA, 2010

12) ANCA MIHAILOV: “ADJUVANT OR NEOAJUVANT THERAPY IN GASTRIC CANCER” – POSTGRADUATE COURSE OF THE EUROPEAN DIGESTIVE SURGERY ASSOCIATION, CLUJ-NAPOCA, 2010

11. ARTICOLE PUBLICATE ÎN REVISTE DE SPECIALITATE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE:

1) N. GHILEZAN, C. VITOC, R. TĂNĂȘESCU, D. GRECEA, S. MIHUȚIU, ANCA MIHAILOV, A. RANCEA: “EPIDOXORUBICIN AND TAXOL COMBINATION IN NEOAJUVANT SETTING FOR STAGE IIB/IIIA BREAST CANCER – PRELIMINARY RESULTS” A.S.C.O PROCEEDINGS, ATLANTA 1999

2) AL. ENIU, T.E.CIULEANU, N.TODOR, ANCA MIHAILOV, N. GHILEZAN: “DFL (DOCETAXEL), 5FU AND LEUCOVORIN – AN EFFECTIVE OUTPATIENT FIRST LINE CHEMOTHERAPY FOR

ADVANCED/METASTATIC GASTRIC CANCER PATIENTS. A PHASE II STUDY” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, 2000/1, 23S-32S

3) V. MUNTEAN, O. FABIAN. A.MIHAILOV, S. IUREAN: “PELVIC EXENTERATION SURGERY” – ROMANIAN JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY Nr 1- 2005

4) CAZACU M, MIHAILOV ANCA, TOGĂNEL ELVIRA, LUNGOCI C., ONIU T.: “THE IMMUNOTHERAPY WITH ISOREL MODIFIES THE IMMUNOLOGICAL PROFILE AND SURVIVAL IN PATIENTS OPERATED ON FOR COLORECTAL CANCER” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, vol 8 2002, 49-53

5) MIHAILOVANCA, CIULEANU T.E, TODOR N, CURCĂ R, IANCU DANA, TAJU NADEJDA, ENIU AL: “A PHASE II TRIAL OF VONIRELBINE AND CISPLATIN (VP) IN STAGE III B NON-SMALL CELL LUNG CANCER” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ vol 7 nr 2 2001, p158-162

6) ENIU AL, CIULEANU T.E, TODOR N, HOMOKOS HELEN, NEACȘU CRISTINA, MIHAILOV ANCA, CĂINAP C, IANCU DANA, GHILEZAN N.: “DFL (DOCETAXELI, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN – AN EFFECTIVE OUTPATIENT FIRST LINE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED/ METASTATIC GASTRIC CANCER PATIENTS. A PHASE II STUDY” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ vol 7 nr 1 2001, 63-70

7) MIHAILOV ANCA, MUNTEANU ALINA, KACSO G., MUREȘAN F., ONIU T., CAZACU M.: “THE MANAGEMENT OF TOXICITY IN CONCURRENT RADIOCHEMOTHERAPY FOR GASTRIC TUMORS” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ vol 12 nr 2, 2006, 115-120

8) ONIU T, CAZACU M, REDNIC N, MIHAILOV ANCA, MAN MELANIA: “SURVIVAL ANALYSIS OF ADVANCED COLORECTAL CANCER PACIENTS TREATED WITH MISTLETOE EXTRACT” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, vol 12 nr 3, 2006, p187-198

9) ANCA MIHAILOV, ALINA MUNTEANU: ”XELODA-EVIDENCE IN COLORECTAL CANCER” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, 2007 vol 3, 199-204

10) MIHAILOV ANCA, MUREȘAN F, SIMESCU R, ONIU T, CAZACU M. “XELODA BASED COMBINATIONS FOR METASTATIC COLORECTAL CARCINOMA: A PHASE II STUDY” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ 2008 vol 14, nr 2, 96-103

11) MUNTEAN ALINA-SIMONA, MUREȘAN ADRIANA, MIHAILOV ANCA, PĂRĂU ANGELA, LAZĂR L, RANCEA A, NAGY VIORICA, KACSO G., GHILEZAN N.: “CONCOMITENT PREOPERATIVE CHEMORADIOOTHERAPY WITH CAPECITABINE IN LOCALLY AVANCED RECTAL ADENOCARCINOMA: A PHASE II STUDY” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, vol 14 nr 2 2008, 104-110

12) MUREȘAN F., CAZACU M., MIHAILOV ANCA, DOMSA I., SIMESCU R.: “MALIGNANT GASTRIC CARCINOIDS – DIAGNOSTIC AND CLASSIFICATION DIFFICULTIES” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, 2008, vol 3, p121-125

13) MARIANA MIHAILOV, DAIANA POPA, ANCA MIHAILOV: ”REHABILITATION OF BREAST CANCER PATIENTS” – ROMANIAN JOURNAL OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE, vol 20, nr 2, 2010, pp. 10 – 14, ISSN 1842 – 6727.

12. MEMBRU AL ASOCIAȚIILOR PROFESIONALE:

**SOCIETATEA ROMANA DE RADIOTERAPIE SI ONCOLOGIE MEDICALA
SOCIETATEA ROMANA DE ONCOLOGIE MEDICALA
AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO)**

13. LIMBI STRAINE: ENGLEZA, FRANCEZA, GERMANA

CLUJ-NAPOCA, la 9 NOIEMBRIE 2010

ANCA MIHAILOV



**XELODA COMBINATIONS FOR METASTATIC
COLORECTAL CARCINOMA : PHASE II STUDIES**

PhD THESIS ABSTRACT

—
Doctorand:

Anca Mihailov

Scientific advisor:

Prof.Dr.Nicolae Ghilezan

2010

CONTENTS

A. THEORETICAL CONSIDERATIONS	p5
Chapter I .	
EPIDEMIOLOGY OF METASTATIC COLORECTAL CANCER	
Chapter II	
TRENDS, THERAPEUTIC PROBLEMS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER	p11
B. PERSONAL CONTRIBUTIONS:	
Chapter III:	
TWO PHASE II STUDIES WITH THE ORAL CAPECITABINE - XELODA IN COMBINATION FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER	p40
ChapterIV:	p46
XELIRI regimen: a phase II study in metastatic colorectal cancer	
Chapter V :	p86
XELOX regimen: a phase II study in metastatic colorectal cancer	
Chapter VI :	p118
GENERAL DISCUSSIONS & FINAL REMARKS	
REFERENCES	p121

Key words: Xeloda, metastatic colorectal cancers, combinations, efficacy, response rate, survival, disease free, toxicity, quality of of life, questionnaires

Introduction:

The treatment of metastatic colorectal cancer has changed tremendously from the 1980s, when only 5 FU was available for treatment and the median survival was 12 months to a time when metastatic colorectal cancer is a disease in which the median survival is now reported in excess of 2 years. In addition to the need for more and better agents to further extend survival and improve quality of life of our patients, many questions remain regarding the administration of the drug regimens currently available. The possibility of replacing infusional 5Fu schedules with the oral Xeloda would obviously both improve comfort, the number of hospital visits and reduce the risk of complications second to venous access. We tried to evaluate the efficacy and safety of two protocols incorporating Xeloda and active agents like Oxaliplatin and Irinotecan, respectively, in the setting of metastatic colorectal cancer.

Our primary objective was to determine the activity of the two regimens and the safety profile of the combinations. The secondary endpoints were additional efficacy parameters (time to disease progression, median survival) as well as an evaluation of the quality of life.

Our Thesis is structured in two parts: the general part and the part which illustrates our personal contributions. The **General** part, structured in two chapters, presents both the Epidemiology of Metastatic Colorectal Cancers (Chapter 1) and the Trends and therapeutic problems in the treatment of the patients with this disease. The **Personal Contributions** part contains four chapters : one in which the general background and rationale of the studies is presented, followed by a detailed description of the general methodology for both studies. Then we present in detail the two phase II studies: Chapter IV presents the phase II study with the XELIRI regimen, Chapter V one corresponding to the XELOX regimen and Chapter VI presents the General discussions and Final remarks.

Chapter III : Methodology The evaluation of the activity and safety of Xeloda combinations was performed in the framework of two phase II non-randomised studies, with similar design, recruiting patients with metastatic colorectal cancer .The chemotherapy regimens consisted of the combination of two different drugs with proven activity in colorectal cancer, Irinotecan and Oxaliplatin with Xeloda, a fluoropyrimidine molecule with good activity and safety profile in colorectal cancer. The first one, the XELIRI protocol, was the combination of Irinotecan in the dosage employed in the classical protocols and Xeloda, which replaced the standard continuous 5Fluorouracil in the combination. The second one-the XELOX protocol, combined Oxaliplatin in the standard q 3 weeks dosage with Xeloda. Due to the oral administration of Xeloda, which mimics the 48 hours continuous infusion of 5Fluorouracil in the standard protocols, both chemotherapy regimens were delivered in an outpatient setting. We also performed a quality of life analysis, using two questionnaires, the standard EORTC QLQ-C30 v3.0 [8] and the EORTC QLQ-LMC21[9], designed for patients with liver metastasis from colorectal cancer.

Chapter IV: XELIRI regimen: a phase II study in metastatic colorectal cancer

Objectives and evaluation criteria: Our **primary objective** was to determine its activity and safety by assessing the response rate –RR and toxicity respectively .The **secondary objectives** were additional efficacy parameters (Time to progression-TTP, overall-OS and median survival) and the quality of life at the beginning and at the end of the whole treatment. The eligibility and exclusion criteria were the ones generally employed in phase II international studies.

Methods: The **XELIRI Protocol:** *Capecitabine 1000 mg/m² twice daily on days 2-15 followed by a 7 day drug holiday q21 and Irinotecan 200 mg/m² on day 1 over 90 minutes iv infusion q 21.* **Evaluation of response and statistical considerations:** Response to therapy was assessed by the RECIST criteria. The survival curves for the assigned population were estimated with the Kaplan Meier method and compared by a log-rank test. The assessment of the percentage differences was done according to the chi square test with Yates' correction being applied when there were too few case observations. The statistical analysis for the quality of life was done using the chi square test, the Student test and also Yates' correction was applied when there were too few case

observations. **Results:** A total of 36 patients were recruited between January 2004 and January 2007 from a single institution. Clinical cutoff for the study analysis was March 2008. A minimum follow - up of 12 months had been reached in all patients. **Clinical activity :** The XELIRI regimens proved to be active, with a partial response rate of 25 % and a complete response rate of 11 %. Disease stabilization was achieved for 15 patients (41%). Notably, disease stabilization had a minimum duration of 4 months in all these patients. The performance status and the presence of prior adjuvant chemotherapy did not influence treatment response. Age, sex, the presence of multiple metastatic sites, and the site of the primary tumor (colon or rectum) were also not correlated with response. **Compliance:** A total of 33 patients completed the planned minimum 6 cycles of XELIRI, respectively; 6 cycles being administered to most patients; 3 patients received only three cycles of chemotherapy due to disease progression and symptomatic deterioration, the rest of them receiving all the 6 cycles of chemotherapy. It is to note that a number of 207 cycles were actually delivered from a number of 216 planned. The main toxicities, as expected for an Irinotecan-based regimen, were the digestive ones; interestingly, the only grade 3 events that were recorded were nausea and vomiting and not diarrhoea, specific for a combination of a fluoropyrimidine and Irinotecan. Still, grade 3 nausea and vomiting were registered only in 2 patients (1%). The most frequent were the grade 2 events, recorded in approximately 40 % of patients both for diarrhoea and nausea/vomiting. It is also important to note the very mild hematological toxicity profile of the combination, with very few grade 2 events - about 20 % both for anemia and neutropenia. **Survival data :** The median overall survival was 15,4 months (95 % CI : 12,8-18,3) for XELIRI. The actuarial one year survival was 67% and the actuarial two year survival was 21% for the XELIRI. The actuarial one year progression free survival was 47 % for the XELIRI patients and the same endpoint calculated at two years was 18 % for XELIRI. Median progression - free survival was 11,1 months (95% CI: 6,6-13,5) for the XELIRI patients. We also performed an univariate analysis for survival. The number of metastatic sites and the site of the primary tumour are variables that did not influence survival . Interestingly, the only demographic parameter that was an independent prognostic factor was performance status, which significantly influenced overall survival, with a $p < 0,01$. **Quality of life results:** The average time required to complete the questionnaire was approximately 15 minutes, and most patients required no assistance. The patients' compliance with filling in the self - administered questionnaires was 97 % (1 patient from 37 refused to complete the questionnaires from the very beginning and one refused to complete them after treatment). We performed three kinds of analysis for the data provided by the EORTC QLQ C30, using the EORTC scoring manual: The first one was directed to the assessment of the global health status before and after treatment ; there was a slight decrease in the global health status, from 13.33 versus 11.43, but it didn't reach the statistical significance. The second analysis was directed to the assessment of the five domains of the quality of life: the physical functioning (PF), the role functioning (RF), the emotional functioning (EF), the cognitive functioning (CF) and the social functioning (SF). There was no significant difference for these domains before and after treatment for the patients receiving chemotherapy with a XELIRI combination, or at least not for the worst. Interestingly, the cognitive function seemed to be improved by chemotherapy in a significant manner (81.90 versus 74.76), with a p of 0.04. We should note that the highest

functional scores were observed for physical and role functioning; emotional and social functioning were scored lowest before treatment. The third analysis was done with the respect to symptoms. Apparently QOL among patients receiving XELIRI chemotherapy was most severely affected by diarrhoea, nausea and vomiting, with scores of 46.67 and 30.00 respectively (the most frequent toxicities). There were no statistically significant differences between the fatigue, pain, dyspnoea, and insomnia before and after treatment. Still, increasing nausea and vomiting (30.00 versus 5.71, with $p < 0.01$), appetite loss (23.81 versus 14.29, with $p < 0.02$), constipation (10.48 versus 1.90, with $p < 0.02$), diarrhoea (46.67 versus 0.95, with $p < 0.01$) were present in this group of patients. Interestingly there was a trend to statistical significance for the financial problems; this is probably due to all the financial implications of cancer treatment.

Discussions and conclusions: concerning the primary objectives of this first phase II study, we were able to demonstrate a strong activity for the XELIRI regimen, with a favourable toxicity profile comparing with the data from literature. The good news is that the patients' quality of life was not impaired significantly during chemotherapy. The secondary endpoints also compare favourably with the results of "classical" regimens, facts that warrant the introduction in clinic of this approach. **The XELIRI combination can be defined as a serious alternative for the "gold standard" represented before by FOLFIRI.**

Chapter V: XELOX regimen : a phase II study in metastatic colorectal cancer Objectives, eligibility and evaluation criteria: The objectives, eligibility and evaluation criteria were the same as the one listed above for the XELIRI regimen. **Results:** A total of **37 patients** with metastatic colorectal cancer with no prior chemotherapy for metastatic disease were recruited between January 2004 and January 2007 from a single institution. Clinical cutoff for the study analysis was March 2008. A minimum follow-up of 12 months had been reached in all patients. We should emphasize the fact that all patients were treated in an outpatient setting. The patient population comprised subjects with a median age of 55 (ranges between 32 and 73), approximately one third having multiple metastases, liver, lung and retroperitoneum being the most frequent sites of metastases. The population comprised 25 patients (61 %) with a performance status of 2 and 12 (37 %) with good a performance status of 1. **Clinical activity** All patients were followed up for a minimum of 12 months. XELOX achieved a consistently high response rate in this patient population: Disease stabilization was achieved for 14 patients (38%) in the XELOX group. Notably, disease stabilization had a minimum duration of 4 months in all these patients. Partial response was recorded for a number of 13 (35%) patients, and also, notably, complete response was achieved in 3 (8%) of patients; all objective responses were confirmed at least 4 weeks after first observation; 7 patients (19%) progressed under chemotherapy. **Compliance:** A total of 33 patients (93 %) completed the planned 6 cycles of XELOX, a median of 6 cycles being administered; one patient received only one cycle of chemotherapy and 3 patients received only three cycles of chemotherapy due to disease progression and symptomatic deterioration.

It is important to note that although there were 4 patients that did not complete all the planned cycles of chemotherapy, disease progression was the cause of this early interruption in most cases.

We recorded only one interruption due to grade 3 toxicity in the group and one interruption due to patient refusal although clinically feasible.

Toxicity was generally mild, with the exception of one event (death due to myocardial infarction) which could be interpreted as grade 4 cardiac toxicity. It was not mentioned in the table above as being the only cardiac event of any grade recorded in the study. We noted no elevation either of bilirubine, which is often associated with Capecitabine chemotherapy; or of the transaminases. As described above, the toxicity was mild, with very few grade 3 events. Interestingly, the only grade 3 non-neurological events were those of nausea and vomiting (1% of patients). However, in the general framework of grade 1 hematological toxicity, we have to mention the very high rate of grade 2 asthenia 32 % and grade 2 nausea and vomiting (19%). We also recorded grade 2 anemia in 4 % of cases, with practically no grade 2 neutropenia and only 2 % grade 3 thrombocytopenia; we recorded no grade 2 diarrhea with the XELOX protocol. As expected, hand - foot syndrome was observed in most patients beginning with the second cycle and increased gradually due to a cumulative pattern of occurrence. However, as grade 3 toxicities were recorded only beginning with the sixth cycle, we noted no treatment interruptions due to Capecitabine hand - foot syndrome. As for the neurological toxicity, it was observed most frequently after three cycles of treatment, probably due to an Oxaliplatin cumulative dose. **Survival data:** The median overall survival was 15,1 months (95% CI:10,4-19,2) for the XELOX group (p=0,47). The actuarial one year survival was 73 % for the XELOX group; the actuarial two year survival was 14 % for the XELOX group. The actuarial one year progression free survival was 36 % for the XELOX group; the same endpoint calculated at two years was 4 % .

Median progression – free survival was 9,4 months(95% CI: 7,4-11,9). We also tried to perform a univariate analysis, in order to find a correlation between various parameters and survival.

We recorded a statistical indifference, showing no parameter as having influence either on overall survival or time to disease progression. **Quality of life results:** The patients' compliance with filling in the self-administered questionnaires was 97 % (1 patient from 37 refused to complete the questionnaire) . We performed three kinds of analysis for the data provided by the EORTC QLQ C30, using the EORTC scoring manual: the first one was directed to the assessment of the global health status before and after treatment ; there was a slight decrease in the global health status, from 14.29 versus 11.90, but it didn't reach the statistical significance (p=0.23NS). The second analysis was directed to the assessment of the five domains of the quality of life: the physical functioning (PF), the role functioning (RF), the emotional functioning (EF), the cognitive functioning (CF) and the social functioning (SF). There was no significant difference before and after treatment for the patients receiving chemotherapy with a XELOX combination in terms of all the functional domains. We should note that the highest functional scores were observed for physical and cognitive functioning; emotional and social functioning were scored lowest before treatment and after. The third analysis was done with the respect to symptoms. Apparently QOL among patients receiving XELOX chemotherapy was most severely affected by diarrhea, nausea and vomiting, with scores of 15.24 and 26.67 respectively, and diarrhoea with a score of 15.24 after treatment. As we can see in the following, there were no statistically significant differences between the

fatigue, pain, dyspnoea, and insomnia before and after treatment. Still, increasing nausea and vomiting (26.67 versus 5.24, with $p < 0.01$), constipation (11.43 versus 3.81, with $p < 0.02$), diarrhoea (15.24 versus 0.95, with $p < 0.01$) were present in this group of patients.

Discussions: Combining Oxaliplatin with Capecitabine is an interesting approach in view of the practicability of this combination, mostly due to the lack of major overlapping toxicities of the two drugs. The XELOX regimen has high clinical activity explained in part by the preclinical data which suggest that Capecitabine and Oxaliplatin have supraadditive activity in combination. Its safety profile, even with a long treatment duration, seemed to compare favourably to all the regimens employing a combination of Oxaliplatin and a fluoropyrimidine. Moreover, the combination can offer substantially improved convenience as being less disruptive. Our phase II study was meant to investigate the activity of a XELOX regimen and no comparison was intended, but the results somehow give confidence in the non-inferiority of this regimen, and we consider that the approach deserves further investigation.

In terms of hematological and digestive toxicity, the toxicity of this combination was very mild, with very few grade 3 events; we noted grade 3 nausea and vomiting only in two patients (1%), and grade 2 asthenia and nausea/vomiting only in 32 % and 19 % respectively.

Neurological toxicity was occurring with a temporal pattern common for all various Oxaliplatin combination, due to a cumulative dose. However, if we consider the high incidence of HFS and low incidence of neuropathy, remembering the fact that hand-foot syndrome is considered to be due to chronic daily exposure, we might speculate that the Oxaliplatin - induced neurotoxicity may be masking the symptoms of Xeloda - induced hand-foot-syndrome and viceversa.

Also, although the small number of patients and the selection criteria which can identify a obvious source of bias, we can still comment that both time to progression and the median overall survival were similar to the ones reported by other studies. Moreover, they compare favourably with those reported for the same combination partners (Oxaliplatin) with 5Fluorouracil.

Despite an increase in the symptoms associated with chemotherapy, overall quality of life was not impaired. The most likely explanation is that adverse effects of therapy did not have a strong impact on QOL. Although many patients reported being a little bothered by the symptoms, severe symptoms were relatively rare. In addition, QOL at baseline was very likely suboptimal because some patients may have suffered from the physical consequences of surgery and by the psychological effects of cancer diagnosis. (especially the ones that have had palliative surgery before chemotherapy).

Another explanation is that during chemotherapy the outcomes were assessed at the time of scheduled clinic visits, which occurred at the end of a rest period. It is possible that the reported symptoms would have been more severe had these assessments been carried out before the rest period.

In the two evaluation methods, the QLQ C30 and the QLQ LMC21 questionnaires, an overlap can be observed regarding the corresponding domains (physical functioning for QLQ C30 and nutrition and fatigue for QLQ LMC21). We consider that the two methods complete each other for the evaluation of the global health status

and treatment toxicity and they can be used together in treatment analyses. **Conclusions and final remarks: 1)**

There is worldwide a trend towards the use of Capecitabine versus 5FU but the practical regimens still unknown; **2)**We have investigated in two phase II studies, two combinations of Capecitabine with two known already very active drugs for advanced colorectal cancer; **3)**Both regimens show good activity and a favourable toxicity profile; **4)**Both regimens are well tolerated and do not impair the patients' Quality of Life; **5)**The convenience of oral administration of Xeloda is also a major advantage as the number of visits to the hospital is significantly reduced; this is even more important in overcrowded medical services like ours; **6)**Based on these results, we are looking forward to treat our patients with these two regimens and as a step forward, to initiate a phase III trial, maybe with a combination with targeted agent; **7)**The rational selection of Capecitabine versus intravenous 5FU combination chemotherapy in metastatic colorectal cancer will be done in the coming years based on predictive biomarkers.

CURRICULUM VITAE

1. **NAME : MIHAILOV**
2. **FIRST NAME: ANCA**
3. **DATE AND PLACE OF BIRTH : 12 OF JULY 1971 ARAD**
4. **CITIZENSHIP : ROMANIAN**
5. **EDUCATION:**

1989-1995	MEDICAL DEGREE	U.M.F. CLUJ-NAPOCA FACULTY OF MEDICINE
1996-2000	RESIDENT	ONCOLOGY INSTITUTE CLUJ-NAPOCA
2000-2005	STAFF MEDICAL ONCOLOGIST	UNIVERSITY HOSPITAL CF CLUJ-NAPOCA
2006 - present	CONSULTANT ONCOLOGIST	UNIVERSITY HOSPITAL CF CLUJ-NAPOCA

6. **SCIENTIFIC TITLES : DOCTORAND IN MEDICINE, SPECIALITY MEDICAL ONCOLOGY - MINISTRY OF EDUCATION, U.M.F. CLUJ-NAPOCA, 2005: "XELODA COMBINATIONS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER: PHASE II STUDIES"**

7. **PROFESSIONAL TRAINING :**

PERIOD	1995-2000	01.01.2000- 30.04.2002	01.05.2002- 31.10.2002	01.11.2002- 31.12.2005	01.01.2006- present
PLACE	INSTITUTUL ONCOLOGIC CLUJ- NAPOCA	SPITALUL CFR CLUJ- NAPOCA	C.H.U. "CHARLES NICOLLE «	SPITALUL CFR CLUJ- NAPOCA	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA
INSTITUTION	INSTITUTUL ONCOLOGIC CLUJ- NAPOCA	INSTITUTUL ONCOLOGIC CLUJ- NAPOCA	CENTRE DES TUMEURS DIGESTIFS	SPITALUL CFR CLUJ- NAPOCA	SPITALUL CFR CLUJ-NAPOCA
FUNCTION	RESIDENT	SPECIALIST	INTERN	SPECIALIST	CONSULTANT

8. **PRESENT JOB AND FUNCTION:
UNIVERSITY CF HOSPITAL CLUJ-NAPOCA, CONSULTANT MEDICAL ONCOLOGIST,
MEDICAL ONCOLOGY DEPARTMENT**

9. **LENGTH OF SERVICE AT PRESENT JOB : 10 years**

10. PAPERS PRESENTED AT SCIENTIFIC SYMPOSIA BOTH NATIONAL AND INTERNATIONAL :

- 1) ANCA MIHAILOV, DANA GRECEA: “HORMONOTERAPIA CU TAMOXIFEN ÎN CANCERUL MAMAR OPERABIL” – CONGRESUL SOCIETATII ROMANE DE RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, ORADEA, 1998
- 2) ANCA MIHAILOV, DANA GRECEA: “CHIMIOTERAPIE SECVENTIALA ÎN CANCERUL MAMAR OPERABIL” - CONGRESUL SOCIETATII ROMANE DE RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, ORADEA, 1998
- 3) ANCA MIHAILOV, CIULEANU T.E., TODOR N., GHILEZAN N., CĂINAP C: “BI-WEEKLY IRINOTECAN + HIGH DOSE INFUSIONAL FOLINIC ACID AND 5FU COMBINATION AS FIRST LINE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED INOPERABLE, METASTATIC OR RELAPSED COLORECTAL CARCINOMA PATIENTS, A PHASE II STUDY” – THE CONGRESS OF THE BALKAN UNION OF ONCOLOGY, BRAȘOV, ROMANIA, 2000
- 4) ANCA MIHAILOV, ALINA MUNTEANU, F. MUREȘAN, T. ONIU, M. CAZACU: CHIMIOTERAPIA ADJUVANTĂ TIP FOLFOX ÎN ADENOCARCINOAMELE COLORECTALE OPERATE RADICAL. UN STUDIU DE FAZĂ II” – ZILELE INSTITUTULUI ONCOLOGIC “ION CHIRICUȚĂ” CLUJ-NAPOCA, SEPTEMBRIE 2004
- 5) ANCA MIHAILOV, ALINA MUNTEANU, C.LUNGOCI, D. VALEAN, T. ONIU, F. MUREȘAN, M.CAZACU: “CHIMIOTERAPIA PALIATIVĂ DE TIP XELOX ȘI XELIRI ÎN CARCINOAMELE COLORECTALE METASTATICE. UN STUDIU DE FAZA A II-A” ZILELE INSTITUTULUI ONCOLOGIC “ION CHIRICUȚĂ” CLUJ-NAPOCA, SEPTEMBRIE 2004
- 6) ANCA MIHAILOV, ALINA MUNTEANU, CARMEN VASILINIUC, F. MUREȘAN, M. CAZACU : “RADIOCHIMIOTERAPIA CONCOMITENTĂ ÎN TUMORILE DIGESTIVE, MANAGEMENTUL TOXICITĂȚII” – AL XVI-LEA CONGRES AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, CLUJ-NAPOCA, SEPTEMBRIE 2005
- 7) CURS POSTUNIVERSITAR PENTRU MEDICII DE FAMILIE : “SCREENINGUL CANCERULUI COLORECTAL” 2005, CLUJ-NAPOCA (LECTOR)
- 8) ANCA MIHAILOV: “NEOADJUVANT OR ADJUVANT TREATMENT IN PANCREATIC CANCER?” - EUROPEAN PANCREATIC CLUB, CLUJ-NAPOCA, 2007
- 9) ANCA MIHAILOV: “NEOADJUVANT RADIOCHEMOTHERAPY IN RECTAL CANCER. POSTGRADUATE COURSE OF THE EUROPEAN DIGESTIVE SURGERY ASSOCIATION” – CLUJ-NAPOCA, 2010
- 10) ANCA MIHAILOV: “TRATAMENT NEOADJUVANT ÎN CANCERUL RECTAL OPERABIL?” – CONGRESUL NAȚIONAL DE CHIRURGIE, CLUJ-NAPOCA, 2010
- 11) ANCA MIHAILOV, ALINA MUNTEANU: “XELODA COMBINATIONS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER” – CONGRESS OF THE BALKAN UNION OF ONCOLOGY, SIBIU, ROMANIA, 2010
- 12) ANCA MIHAILOV: “ADJUVANT OR NEOADJUVANT THERAPY IN GASTRIC CANCER” – POSTGRADUATE COURSE OF THE EUROPEAN DIGESTIVE SURGERY ASSOCIATION, CLUJ-NAPOCA, 2010

11. PUBLICATIONS

- 14) N. GHILEZAN, C. VITOC, R. TĂNĂȘESCU, D. GRECEA, S. MIHUȚIU, ANCA MIHAILOV, A. RANCEA: “EPIDOXORUBICIN AND TAXOL COMBINATION IN NEOADJUVANT SETTING FOR STAGE IIB/IIIA BREAST CANCER – PRELIMINARY RESULTS” A.S.C.O PROCEEDINGS, ATLANTA 1999

15) AL. ENIU, T.E.CIULEANU, N.TODOR, **ANCAMIHAILOV**, N. GHILEZAN: “DFL (DOCETAXEL), 5FU AND LEUCOVORIN – AN EFFECTIVE OUTPATIENT FIRST LINE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED/METASTATIC GASTRIC CANCER PATIENTS. A PHASE II STUDY” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, 2000/1, 23S-32S

16) V. MUNTEAN, O. FABIAN. **A.MIHAILOV**, S. IUREAN: “PELVIC EXENTERATION SURGERY” – ROMANIAN JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY Nr 1- 2005

17) CAZACU M, **MIHAILOV ANCA**, TOGĂNEL ELVIRA, LUNGOCI C., ONIU T.: “THE IMMUNOTHERAPY WITH ISOREL MODIFIES THE IMMUNOLOGICAL PROFILE AND SURVIVAL IN PATIENTS OPERATED ON FOR COLORECTAL CANCER” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, vol 8 2002, 49-53

18) **MIHAILOVANCA**, CIULEANU T.E, TODOR N, CURCĂ R, IANCU DANA, TAJU NADEJDA, ENIU AL: “A PHASE II TRIAL OF VONIRELBINE AND CISPLATIN (VP) IN STAGE III B NON-SMALL CELL LUNG CANCER” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ vol 7 nr 2 2001, p158-162

19) ENIU AL, CIULEANU T.E, TODOR N, HOMOKOS HELEN, NEACȘU CRISTINA, **MIHAILOV ANCA**, CĂINAP C, IANCU DANA, GHILEZAN N.: “DFL (DOCETAXEL, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN – AN EFFECTIVE OUTPATIENT FIRST LINE CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED/ METASTATIC GASTRIC CANCER PATIENTS. A PHASE II STUDY” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ vol 7 nr 1 2001, 63-70

20) **MIHAILOV ANCA**, MUNTEANU ALINA, KACSO G, MUREȘAN F, ONIU T, CAZACU M: “THE MANAGEMENT OF TOXICITY IN CONCURRENT RADIOCHEMOTHERAPY FOR GASTRIC TUMORS” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ vol 12 nr 2, 2006, 115-120

21) ONIU T, CAZACU M, REDNIC N, **MIHAILOV ANCA**, MAN MELANIA: “SURVIVAL ANALYSIS OF ADVANCED COLORECTAL CANCER PACIENTS TREATED WITH MISTLETOE EXTRACT” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, vol 12 nr 3, 2006, p187-198

22) **ANCA MIHAILOV**, ALINA MUNTEANU: ”XELODA-EVIDENCE IN COLORECTAL CANCER” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, 2007 vol 3, 199-204

23) **MIHAILOV ANCA**, MUREȘAN F, SIMESCU R, ONIU T, CAZACU M. “XELODA BASED COMBINATIONS FOR METASTATIC COLORECTAL CARCINOMA: A PHASE II STUDY” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ 2008 vol 14, nr 2, 96-103

24) MUNTEAN ALINA-SIMONA, MUREȘAN ADRIANA, **MIHAILOV ANCA**, PĂRĂU ANGELA, LAZĂR L, RANCEA A, NAGY VIORICA, KACSO G., GHILEZAN N.: “CONCOMITENT PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY WITH CAPECITABINE IN LOCALLY AVANCED RECTAL ADENOCARCINOMA: A PHASE II STUDY” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, vol 14 nr 2 2008, 104-110

25) MUREȘAN F, CAZACU M, **MIHAILOV ANCA**, DOMSA I, SIMESCU R.: “MALIGNANT GASTRIC CARCINOIDS – DIAGNOSTIC AND CLASSIFICATION DIFFICULTIES” – RADIOTERAPIE ȘI ONCOLOGIE MEDICALĂ, 2008, vol 3, p121-125

26) MARIANA MIHAILOV, DAIANA POPA, **ANCA MIHAILOV**: ”REHABILITATION OF BREAST CANCER PATIENTS” – ROMANIAN JOURNAL OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE, vol 20, nr 2, 2010, pp. 10 – 14, ISSN 1842 – 6727.

12. MEMBER OF SCIENTIFIC SOCIETIES:

**ROMANIAN SOCIETY OF RADIOTHERAPY AND MEDICAL ONCOLOGY
ROMANIAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY
AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO)**

13. FOREIGN LANGUAGES: ENGLISH, FRENCH, GERMAN

CLUJ-NAPOCA, 9th OF NOVEMBER 2010

ANCA MIHAILOV