
CAPECITABIN IN COLORECTAL CANCER THERAPY-EFFECTS AND SIDE EFFECTS

Kosta Z. Zdravković

Department of Oncology, Health Center Vranje, Serbia; Academy of Technical and Educational Vocational Studies, Department of Vranje, Serbia, kosta.zdravkovic@gmail.com

Jelena Zdravković

Department of Laboratory Medicine, Health Center Vranje, Serbia; Academy of Technical and Educational Vocational Studies, Department of Vranje, Serbia, jellena.zdravkovic@gmail.com

Jasmina Todorović

Department of Infectious Diseases, Health Center Vranje, Serbia; Academy of Technical and Educational Vocational Studies, Department of Vranje, Serbia, jaselaki@gmail.com

Slobodan Milenković

Department of Ortopedics, Health Centre Vranje, Serbia; Academy of Technical and Educational Vocational Studies, Department of Vranje, Serbia, drbobanus@gmail.com **Abstract**

Abstract: Colorectal cancer is the third most common cancer in the world, after lung cancer on both sexes, breast cancer on women and prostate cancer on men. If we look at the current incidence, an average of 6% of the world's population will develop colorectal cancer during their lifetime (1). On average, about 1,800,000 new cases are diagnosed annually, which is about 10.2% of all new cases in the world. In terms of mortality, 9.2% (881,000) of all cancer deaths are from this type of cancer. In the Republic of Serbia, colorectal cancer is on the second place in terms of frequency on both men and women, while in terms of mortality on men it is on the second place, while on women it is on the third place (2). With about 4,000 new cases per year in Serbia, colorectal cancer is a major socio-medical problem and is the main reason for the introduction of a national screening program for early detection of the disease. Patients with newly diagnosed colorectal cancer will develop metastatic disease in 50% of cases. In addition to surgery and radiotherapy (for rectal cancer), systemic therapy plays an important role in the treatment of colorectal cancer (3). The fact is that the same chemotherapeutic protocols used in the therapeutic treatment of colorectal cancer do not give the same therapeutic response in every patient. This is one of the main reasons for introducing personalized therapy for each patient individually. We are witnessing the existence of an increasing number of researches aimed to discover predictive markers that would indicate a favorable therapeutic response to the planned therapeutic treatment (4, 5, 6).

A 52-year-old patient, due to pain in the lower right part of her stomach, calls a doctor who hospitalizes her and diagnoses her with suspected appendicitis. Surgical treatment is performed, after which a definitive diagnosis of Ca appendicis is made. St post appendectomiam (2.VI/14. Vranje) At the end of May 2021 (seven years after the first operation), due to the appearance of blood in the stool which the patient reported to her doctor, a colonoscopy was performed and colon cancer was proven. After that hospitalization followed, then surgical treatment and finally a definitive diagnosis: Ca coeci. St post haemicolectomy 1 dex cum ileostomy terminalis. It was presented to the council which indicated further treatment with adjuvant systemic therapy according to the CAPOX protocol.

Keywords: colorectal cancer, adjuvant systemic chemotherapy, case report

KAPECITABIN U TERAPIJI KOLOREKTALNOG KARCINOMA-EFEKTI I NEŽELJENA DEJSTVA

Kosta Z. Zdravković

Dnevna bolnica za hemioterapiju, Zdravstveni centar Vranje, Srbija, Akademija tehnicko-vaspitackih strukovnih studija, Odsek Vranje, Srbija, kosta.zdravkovic@gmail.com

Jelena Zdravković

Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Zdravstveni centar Vranje, Srbija, Akademija tehnicko-vaspitackih strukovnih studija, Odsek Vranje, Srbija, jellena.zdravkovic@gmail.com

Jasmina Todorović

Odeljenje za infektivne bolesti, Zdravstveni centar Vranje, Srbija, Akademija tehnicko-vaspitackih strukovnih studija, Odsek Vranje, Srbija, jaselaki@gmail.com

Slobodan Milenković

Odeljenje za ortopediju, Zdravstveni centar Vranje, Srbija, Akademija tehnicko-vaspitackih strukovnih studija, Odsek Vranje, Srbija, drbobanus@gmail.com

Rezime: Kolorektalni karcinom je treći po učestalosti karcinom u svetu, odmah iza karcinoma pluća kod oba pola i karcinoma dojke kod žena, odnosno karcinoma prostate kod muškaraca. Ako pogledamo sadašnju incidenciju, prosečno kod 6% svetske populacije će se razviti kolorektalni karcinom tokom života (1). Prosečno se godišnje otkrije oko 1.800.000 novoobolelih što čini oko 10.2% novoobolelih u svetu. Po smrtnosti se nalazi na dugom mestu sa 9.2% (881.000) svih umrlih od kancera. U Republici Srbiji je kolorektalni karcinom na drugom mestu po učestalosti kako kod muškaraca, tako i kod žena, dok je po smrtnosti kod muškaraca na drugom, dok je kod žena na trećem mestu (2). Sa oko 4.000 novoobolelih godišnje u Republici Srbiji, kolorektalni karcinom predstavlja veliki socijalno-medicinski problem te je glavni razlog uvođenja nacionalnog skrining programa za rano otkrivanje bolesti. Kod bolesnika sa novodijagnostifikovanim karcinomom kolorektuma će se u 50% slučajeva razviti metastatska bolest. U tretmanu kolorektalnog karcinoma pored hirurgije i radioterapije (kod karcinoma rektuma) važnu ulogu ima sistemska terapija (3). Činjenica je da isti hemioterapijski protokoli koji se koriste u terapijskom tretmanu kolorektalnog karcinoma ne daju isti terapijski odgovor kod svakog bolesnika. To je jedan od osnovnih razloga za uvođenje personalizovane terapije za svakog bolesnika ponaosob. Svedoci smo postojanja sve većeg broja istraživanja usmerenih ka otkrivanju prediktivnih markera koji bi nam ukazali na povoljni terapijski odgovor na planirani terapijski tretman (4, 5, 6).

Bolesnica starosti 52 godine zbog bolova u donjem desnom delu stomaka javlja se lekaru koji je hospitalizuje, obrađuje i postavlja dijagnozu sumnje na upalu slepog creva. Sprovodi se operativni tretman, nakon čega se postavlja definitivna dijagnoza Ca apendicis. St post appendectomiam (2.VI/14. Vranje) Bolesnica prikazana konzilijumu koji donosi odluku da je operacijom lečenje završeno i neophodno redovno praćenje. Krajem maja meseca 2021. godine (sedam godina nakon prve operacije) zbog pojave krvi u stolici, bolesnica se javlja svom lekaru, radi se kolonoskopija, dokazuje se kancer kolona, sledi hospitalizacija, operativni tretman, postavlja se definitivna dijagnoza: Ca coeci. St post haemicolectomia l dex cum ileostomia terminalis. Prikazana konzilijumu koji indikuje dalje lečenje adjuvantnom sistemskom terapijom po CAPOX protokolu.

Ključne reči: kolorektalni karcinom, adjuvantna sistemska hemioterapija, prikaz slučaja

1. UVOD

Kolorektalni karcinom je vrlo čest. Simptomi su krv u stolici ili promene u pražnjenju creva. Preventivni pregled se vrši pregledom stolice na skriveno (okultno) krvarenje (FOB). Dijagnoza se postavlja kolonoskopski. Leči se hiruškom resekcijom i hemioterapijskim tretmanom, ukoliko su zahvaćeni limfni čvorovi.

Kolorektalni rak najčešće nastaje transformacijom adenomatoznog polipa. U 80% slučajeva je sporadičan, a u 20% ima naslednu komponentu. Predisponirajući faktori su hronični ulcerozni kolitis i granulomatozni kolitis, a rizik za nastanak raka raste sa dužinom trajanja poremećaja.

2. PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica starosti 52 godine maja meseca 2014.godine zbog bolova u donjem desnom delu stomaka javlja se lekaru koji je hospitalizuje, obrađuje i postavlja dijagnozu sumnje na upalu slepog creva. Sprovodi se operativni tretman, nakon čega se postavlja definitivna dijagnoza Ca apendicis. St post appendectomiam (2.VI/14. Vranje) Patohistološki nalaz govori u prilog adenokarcinoma lokalizovanog u apendiksu, sa zahvatanjem svih slojeva zida, ali bez regionalne proširenosti. Jedan regionalni limfni čvor ne pokazuje znakove proširenja bolesti. Bolesnica prikazana konzilijumu koji na osnovu medicinske dokumentacije donosi odluku da je operacijom lečenje završeno i da je neophodno redovno praćenje. Praćenje se vrši u narednom periodu po sledećem redosledu: ptve dve godine na tri meseca kontrola, kks, biohemija, CEA, Ca 19-9, eho abdomena, jednom godišnje rtg pluća i kolonoskopija, od druge do pete godine na 6 meseci kks, biohemija, CEA, Ca 19-9, eho abdomena, na godinu dana rtg pluća, na dve godine kolonoskopija, a nakon navršene pete godine od operacije, kontrola na godinu dana sa kks, biohemija, CEA, Ca 19-9, eho abdomena, rtg pluća na dve godine, kolonoskopija na tri godina. Prilikom redovne kontrole tokom avgusta meseca 2015. godine bolesnica se požalila da je napipala promenu u levoj dojci, pregledana, obrađena, urađena mamografija koja je išla u prilog visoke sumnje na karcinom dojke, BI RADS 5, te je upućena hirurgu koji vrši najpre CORE biopsiju sa PH verifikacijom, a zatim i poštadni operativni tretman sa disekcijom axile. Na osnovu PH nalaza koji je ide u prilog hormonopozitivnom karcinomu dojke sa HER 2 negativnom ekspresijom, malim Ki 67% i odsustvom ekstenzije bolesti u regionalnim limfnim nodusima, Konzilijum je doneo odluku za dalje lečenje adjuvantnom hormonoterapijom Tamoxifenom u dozi od 20mg dnevno

tokom 5 godina. Krajem maja meseca 2021. godine (sedam godina nakon prve operacije) zbog pojave krvi u stolici, bolesnica se javlja svom lekaru, radi se kolonoskopija, dokazuje se kancer kolona. Reč je o de novo karcinomu, ne metastatzi ranije dijagnostifikovanog karcinoma apendicisa. Sledi hospitalizacija, obrada, operativni tretman, postavlja se definitivna dijagnoza: Ca coeci. St post haemicolectomia l dex cum ileostomia terminalis. Patohistološki nalaz govori o lokalno uznapredovalnoj bolesti, sa zahvatanjem regionalnih limfnih nodusa, limfovaskularnom i perineuralnom ekstenzijom. Prikazana konzilijumu koji indikuje dalje lečenje adjuvantnom sistemskom terapijom po CAPOX protokolu.

Nakon obrade bolesnica dolazi 20.08.2021. na prvi terapijski tretman, hemioterapijom po CAPOX protokolu. Na prijemu kardiopulmonalno stabilna, laboratorijski obrađena, normotenzivna, telesne površine 1.8m² te je nakon standardne premedikacije ordinirana i adjuvantna sistemska terapija Amp Oxaliplatina 235mg/500ml NaCl 0.9% iv tokom 120 minuta koje je bolesnica podnela bez ikakvih tegoba. Nakon toga bolesnici je dato 98 tableta Capecitabina od 500mg sa preskripcijom 3+0+4 narednih 14 dana, počev od te večeri. CAPOX protokol je hemioterapijski tretman koji uključuje dva leka: Oxaliplatinu koja se aplikuje u dozi od 130mg po m² intravenozno tokom 120 minuta i Capecitabina koji je u oralnom obliku, u tabletama, od 500mg svaka, i koji se ordinira tokom 14 dana u dve pojedinačne doze od 1000mg po m², počevši sa večernjom dozom. Terapijski tretman se sprovodi na 21 dan.

Bolesnica uspešno prebrodila prvi terapijski tretman uz pojavu 4 prolivaste stolice dva dana nakon završetka sa tretmanom Capecitabinom i to u trajanju od dva dana. Stanje se vratilo u normalu nakon higijensko-dijetetskog režima ishrane i terapije probiotikom jednom dnevno. Nije se javljala lekaru, niti je to signalizirala prilikom drugog dolaska na terapiju.

Drugi ciklus terapijskog tretmana po CAPOX protokolu, protiče sa istim dozama lekova i bez tegoba tokom administriranja Oxaliplatine. Nakon 5-og dana terapije Capecitabinom bolesnica dobija ponovo prolivaste stolice ali ovoga puta tokom terapije i u većem broju 6-7 tokom 24 sata. Ovog puta se javlja lekaru, koji odmah prekida sa terapijom Capecitabinom, ordinira nadoknadu tečnosti preko službe kućnog lečenja, Tbl Loperamid po šemi, higijensko dijetetski režim ishrane, probiotik uz dnevno javljanje lekaru. Tada lekar saznaje da je prethodno bila prisutna dijareja gradus II, te je ova dijareja, okarakterisana kao ponovno javljanje i to u gradusu III. Nakon četiri dana dolazi do normalizacije opšteg stanja bolesnice, bez prolivastih stolica, sa formiranom stolicom te se nastavlja sa terapijom ali u korigovanoj dozi. Naime kod drugog javljanja gastrointestinalne toksičnosti gr II ili III doza leka Capecitabin, smanjuje se za 25%, te je narednih 5 dana bolesnica uzimala lek po šemi 2+0+3. Do kraja tretmana tokom ovog ciklusa nije bilo tegoba.

Treći terapijski ciklus započet je sa smanjenom dozom Capecitabina po šemi 2+0+3, a zbog pojave periferne neuropatije bolesnici je uveden u terapiju Tbl Epineuron 2x1 tokom 15 dana, zatim 1x1. Oxaliplatina je administrirana u punoj dozi. Nakon 6 dana dolazi do pojave prolivastih stolica, ali u broju većem od 12 tokom dana. Bolesnica se javlja lekaru, prekida se sa terapijom Capecitabinom i bolesnica se zbog lošeg opšteg stanja upućuje na hospitalizaciju na internom odeljenju. Tamo dobija terapiju rehidracije, probiotik, Tbl Loperamid po šemi, konsultuje se se infektolog, koji zahteva da se uradi koprokultura sa sumnjom na prisustvo Clostridium difficile. Nalaz dolazi negativan, bolesnica se uz primenjenu terapiju bolje oseća i nakon 5 dana dolazi do normalizacije opšteg stanja i pojave formiranih stolica. Bolesnica se otpušta sa internog odeljenja sa nalogom da se javi onkologu. Onkolog zbog trećeg javljanja gastrointestinalnih toksičnosti u smislu dijareje smanju dozu Capecitabina za još 25%, (ukupno 50%) od početne doze te narednih 3 dana bolesnica uzima Tbl Capecitabin 500mg po šemi 1+0+2.

Bolesnica dolazi na administraciju četvrtog ciklusa terapije bez ikakvih tegoba, bez periferne neuropatije i bez dijareje. Ordinira se puna doza Oxaliplatine i daju se na ruke Tbl Capecitabin 500mg komada 42, sa preskripcijom 1+0+2. Bolesnica završava četvrti ciklus terapije bez ikakvih tegoba, Nakon toga rađena evaluacija stanja koje je pokazalo da su tumor markeri u granicama referentnih vrednosti, a MRI nalaz male karlice i abdomena bez sekundarnih depozita.

Konzilijum je bolesnici predložio administriranje terapije po CAPOX protokolu u korigovanoj dozi Capecitabina još dva ciklusa, a nakon toga redovno praćenje. Bolesnica predloženi peti i šesti ciklus terapije podnela subjektivno dobro bez ikakvih tegoba.

3. DISKUSIJA

Ne retko onkologu se javi slučaj bolesnika sa dva ili više karcinoma. Ova bolesnica je najpre imala karcinom apendicisa, zatim karcinom dojke i na kraju karcinom kolona. Prva dva slučaja su rešena u najboljem mogućem ishodu za bolesnicu, bez nekih velikih neželjenih efekata, ali tokom terapijskog tretmana u trećem slučaju došlo je do pojave najpre gastrointestinalne toksičnosti, a zatim i periferne neuropatije. Periferna neuropatija je u startu korigovana administracijom Tbl Epineurona i to prvih 15 dana 2x1, a zatim 1x1 do okončanja terapijskog tretmana (11, 12, 13). Veći je problem bio sa neželjenim efektima Capecitabina i njihovim kupiranjem. Doza leka

Capecitabin u CAPOX protokolu je 2x1000mg/m². Obzirom da je površina tela bolesnice 1.8m² adekvatna doza bi bila 3.600mg dnevno tj 2x1.800mg, međutim kako je nama dostupan samo dozni oblik od 500mg njena dnevna doza bila je 3.500mg, tj 1.500mg + 2.000mg što je približno najbliže adekvatnoj dozi. Takođe kod prvog smanjenja, umesto 2.700mg, bolesnica je dobila 2.500mg, da bi kod drugog smanjenja doze to iznosilo 1.500mg, umesto adekvatnih 1.800mg. Sve korekcije doze bile su prema medicinskim indikacijama i stanjima (8, 9, 10). Tokom hospitalizacije zbog dijareje gradus III, lekar infektolog je posumnjao na prisustvo *Clostridium difficile*. Pregled koprokulture dokazao je da nema prisutva ove bakterije, te da je pojava dijareja uzrokovana dejtvom administracije Capecitabina (7).

4. ZAKLJUČAK

Ispred lekara često dolaze retki slučajevi sa više primarnih karcinoma, kada je neophodno administriranje više lekova koji svi imaju svoje neželjene efekte. Neophodno je adekvatno kliničko iskustvo za postupanje u tim situacijama. Nekada nam nije dostupan adekvatan dozni oblik leka, ali mora se raditi sa onim što nam je dostupno, a u najbolju moguću korist bolesnika. Takođe treba znati da je Capecitabin lek koji se koristi i kod terapijskog tretmana bolesnika sa karcinomom dojke i kod bolesnika sa karcinomom kolona (8,10). Izuzetno je važno reći da i korigovana doza leka Capecitabin ima adekvatan terapijski efekat. Mi, lekari kliničari smo tu da predložimo opcije terapijskog tretmana, a bolesnik je taj koji odlučuje da li će taj tretman prihvatiti ili ne. Adekvatno obrazloženje svojih terapijskih predloga od strane lekara-onkologa, pozitivan stav, vera u prevazilaženje problema i realnost situacije u kojoj se nalazi od strane bolesnika je ključ uspeha.

LITERATURA

- Beumer, J.H., Chu, E., & Allegra, C. (2019). Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 105(3):598-613.
- Bray, F., Ferlay, J., & Soerjomataram, I. (2018). Global Cancer statistics GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018, 66; 394-424
- Bossi, P., Antonuzzo, A., & Cherny, N.I. (2018). Diarrhoea in Adult Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 29 (Suppl 4): iv126–iv142
- Cancer.Net. Colorectal Cancer: Types of Treatment. (2017). (Internet). (Online) Available at <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/treatment-options>
- Capecitabin <http://www.ema.europa.eu/>
- Frank, T., & Kolligs. (2016). Diagnostic and Epidemiology of Colorectal Cancer. *Visc Med.* 32(3):158-64
- Hauner, K., Maisch, P., & Retz, M. (2017). Side effects of chemotherapy. *Urologe A.* 56(4): 472-479.
- Herreros-Villanueva, M., Rodrigo, M., Claver, M., Muñoz, P., Lastra, E., & García-Girón, C. (2011). KRAS, BRAF, EGFR and HER2 gene status in a Spanish population of colorectal cancer. *Mol Biol Rep.* 38(2):1315-20.
- Hemoterapijom indukovana periferna neuropatija, Pregledni rad, Osman Sinanović, Posebna izdanja ANUBiH CXC VII, OMN 59, str. 127-134, DOI: 10.5644/PI2021.197.08
- Gatti, A., & Lazzari, M. (2012). Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by diferent etiopathogenesis. *Pain, Medicine*, 13:1121–30.
- Linardou, H., Briasoulis, E., Dahabreh, IJ., Mountzios, G., Papadimitriou, C., & Papadopoulos, S. (2011). All about KRAS for clinical oncology practice: gene profile, clinical implications and laboratory recommendations for somatic mutational testing in colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 37(3):221-33.
- Venderbosch, S., Nagtegaal, ID., Maughan, TS., Smith, CG., Cheadle, JP., & Fisher, D. (2014). Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res.* 2014;20(20):5322-30.
- Xeloda Summary of Product Characteristics (SmPC)