

**Dr de Gramont,**

Service d'Oncologie Médicale,  
Hôpital Saint-Antoine, Assistance  
Publique des Hôpitaux de Paris,  
Institut National de la Santé  
et de la Recherche Médicale,  
Unité Mixte de Recherche S 938  
i Université Pierre et Marie Curie  
(Paris 6), Paryż, Francja.

**Dr de Gramont,**

Service d'Oncologie Médicale,  
Hôpital Saint-Antoine, Assistance  
Publique des Hôpitaux de Paris  
i Université Pierre et Marie Curie  
(Paris 6), Paryż, Francja.

**Dr Chibaudel,**

Service d'Oncologie Médicale,  
Hôpital Saint-Antoine,  
Assistance Publique des Hôpitaux  
de Paris, Paryż, Francja.

**Dr Bachet,**

Hôpital La Pitié-Salpêtrière,  
Assistance Publique des Hôpitaux  
de Paris, Paryż, Francja.

**Dr Larsen,**

Université Pierre et Marie Curie  
(Paris 6), Paryż, Francja.

**Dr Tournigand,**

Service d'Oncologie Médicale,  
Hôpital Saint-Antoine, Assistance  
Publique des Hôpitaux de Paris  
i Université Pierre et Marie Curie  
(Paris 6), Paryż, Francja.

**Dr Louvet,**

Université Pierre et Marie Curie  
(Paris 6) i Département d'Oncologie  
Médicale, Institut Mutualiste  
Montsouris, Paryż, Francja.

**Dr André,**

Institut National de la Santé  
et de la Recherche Médicale, Unité  
Mixte de Recherche S 938,  
Université Pierre et Marie Curie  
(Paris 6) i Hôpital La Pitié-Salpêtrière,  
Assistance Publique  
des Hôpitaux de Paris,  
Paryż, Francja.

**Adres do korespondencji:**

Aimery de Gramont, MD,  
Service d'Oncologie Médicale,  
Hôpital Saint-Antoine,  
75012 Paris, France;  
e-mail: aimery.de-gramont  
@sat.aphp.fr

# Od chemioterapii do ukierunkowanego adiuwantowego leczenia chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania

*Aimery de Gramont, Armand de Gramont, Benoist Chibaudel, Jean-Baptiste Bachet,*

*Annette K. Larsen, Christophe Tournigand, Christophe Louvet,*

*Thierry André dla GERCOR (French Oncology Research Group)*

Semin Oncol 2011, 38: 521-532.

Rak jelita grubego jest poważnym problemem zdrowia publicznego z uwagi na częstość występowania i powodowaną umieralność. Zastosowanie chemioterapii adiuwantowej poprawiło rokowanie chorych na ten nowotwór. Podawany przez pół roku schemat kojarzący oksaliplatinę i fluoropirymidynę jest standardową metodą adiuwantowego leczenia chorych na raka w III stopniu zaawansowania. Celem prowadzonych obecnie badań jest ustalenie optymalnego czasu trwania chemioterapii. Konieczne należy odnieść się do zastosowania chemioterapii adiuwantowej u chorych w podeszłym wieku. Wstępne wyniki badań oceniających skojarzenie leków o ukierunkowanym działaniu z chemioterapią rozczarowały. Przeciwciała monoklonalne, takie jak bewacyzumab, ukierunkowany przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), i cetuksymab, ukierunkowany przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR)/HER1, których stosowanie poprawiło przeżycie chorych na raka jelita grubego z przerzutami, podawane adiuwantowo mogą u wielu chorych wzbudzić nawet oporność na chemioterapię. Trudność sprawia przede wszystkim dokładne poznanie mechanizmów leżących u podstaw tego zjawiska, a także wieloczynnikowy wpływ na rozplam komórek nowotworowych i przeżycie chorych. Przed rozpoczęciem badań III fazy i stworzeniem optymalnych projektów leczenia skojarzonego konieczne jest otrzymanie wyraźnego sygnału klinicznego.

**R**ak jelita grubego zajmuje trzecie miejsce wśród nowotworów występujących najczęściej zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet oraz trzecie miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów z powodów onkologicznych.<sup>1</sup> W Stanach Zjednoczonych ryzyko rozwoju tego nowotworu w ciągu całego życia wynosi około 7%. Blisko 70-80% nowotworów jelita grubego stanowi rak okrężnicy. Zgodnie z definicją przyjętą według kryteriów włączania chorych do badań oceniających skuteczność leczenia adiuwantowego z powodu raka okrężnicy nowotwór ten lokalizuje się ponad zachyłkiem otrzewnej i jest oddalony od zwieraczy odbytu o co najmniej 15 cm lub koniec dalszy ogniska pierwotnego znajduje się ponad 12 cm od brzoju odbytu.<sup>2-5</sup>

Rak okrężnicy w III stopniu zaawansowania to nowotwór z przerzutami do węzłów chłonnych, ale bez przerzutów odległych. Nie określono dokładnie rzeczywistej częstości występowania raka okrężnicy będącego w chwili ustalenia rozpoznania w III stopniu zaawansowania, ponieważ w rejestrach w wielu przypadkach nie jest odnotowywane zaawansowanie nowotworu. Wśród chorych na nowo rozpoznanego raka okrężnicy częstość występowania III stopnia zaawansowania waha się od 20 do 30%. W bazie danych Surveillance, Epidemiology, and End Results wśród 127 927 chorych, u których w latach 1996-2004 rozpoznano raka okrężnicy w stopniu zaawansowania od I do III, I stopień zaawansowania obserwowano w 24,2% przypadków, II stopień w 38,7%, III stopień w 33,5%, a w 3,6% nie podano zaawansowania.<sup>5</sup>

Wśród raków okrężnicy w III stopniu zaawansowania wyróżnia się nowotwory w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC, w zależności od stanu ogniska pierwotnego i liczby węzłów chłonnych z przerzutami. Stopień zaawansowania nowotworu jest głównym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia lub nawrotu po leczeniu chirurgicznym. W tabeli 1 przedstawiono uaktualnioną klasyfikację zaawansowania nowotworu American Joint Committee in Cancer (AJCC) (wydanie 7).<sup>6</sup> Co ważne, według tej aktualnej klasyfikacji istnieje pewna podgrupa chorych na raka w III stopniu zaawansowania, którzy rokują lepiej niż niektórzy chorzy na raka w II stopniu zaawansowania.

Trzyletnie przeżycie bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS) chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, u których po operacji nie zastosowano chemioterapii, waha się od 44 do 52%.<sup>7,8</sup> We wczesnych latach 90. ubiegłego wieku stwierdzono, że stosowanie chemioterapii adiuwantowej zawierającej 5-fluorouracyl (5-FU) i lewamizol skutkowało poprawą DFS i przeżycia całkowitego (overall survival, OS) w tej grupie chorych.<sup>7</sup> Po kilku latach schemat złożony z 5-FU i lewamizolu został zastąpiony przez 5-FU i lewamizol (LV), których skojarzenie stało się nowym standardowym programem chemioterapii adiuwantowej. Następnie rozpoczęto również stosowanie doustnych fluoropirymidyn.<sup>8,9</sup> Kolejnym krokiem było wykazanie w 2004 r. skuteczności skojarzonego leczenia złożonego z 5-FU, LV i oksaliplatin.<sup>3,4</sup>

W związku z postęпами adiuwantowego leczenia chorych na raka okrężnicy amerykańska Food and Drug Administration (FDA) oraz Oncology Drugs Advisory Committee (ODAC) ustaliły, że standardowym punktem końcowym badań rejestracyjnych, oceniających nowe leki w tym wskazaniu, powinno być 3-letnie DFS. Parametr ten okazał się wiarygodną namiastką 5-letniego OS.<sup>10</sup>

Niniejszy artykuł poświęcono postępowaniu w leczeniu adiuwantowemu chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania. Przedstawiono schematy zastosowane w kilku badaniach klinicznych o kluczowym znaczeniu, a także wykorzystywane w doświadczeniach prowadzonych obecnie. Uwzględniono przy tym leczenie o działaniu ukierunkowanym molekularnie. Omówiono również problemy związane z markerami biologicznymi oraz niektóre odrębne zagadnienia, takie jak leczenie adiuwantowe chorych w podeszłym wieku oraz rozczarowujące wyniki leczenia ukierunkowanego.

#### STANDARDOWA CHEMIOTERAPIA ADIUWANTOWA

##### 5-fluorouracyl

Podczas badania Intergroup INT-0089 wykazano jednakową skuteczność zmodyfikowanego schematu z Roswell Park (co tydzień LV w dużej dawce i 5-FU we

wstrzyknięciu dożylnym) oraz programu z kliniki Mayo (przez 5 kolejnych dni codziennie LV i 5-FU dożylnie), a także zbliżone wyniki leczenia stosowanego przez pół roku i rok.<sup>11</sup> W tym samym czasie Sargent i wsp. stwierdzili, że chemioterapia adiuwantowa może przynieść korzyść chorym w podeszłym wieku.<sup>12</sup>

Co ciekawe, podstawowy schemat chemioterapii, LV5-FU2 (co 2 tygodnie LV i 5-FU odpowiednio we wstrzyknięciu i wlewie dożylnym) porównywano również z podawanymi co miesiąc LV w dużej dawce i 5-FU we wstrzyknięciu dożylnym. W badaniu tym uczestniczyli chorzy na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w DFS, ale schemat LV5-FU2 stał się zaakceptowanym standardem leczenia z uwagi na korzystniejszy profil bezpieczeństwa.<sup>13,14</sup>

##### Doustne fluoropirymidyny: kapecytabina i UFT

W badaniu X-ACT, przeprowadzonym z udziałem chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, porównywano 5-FU i LV stosowane w formie wstrzyknięcia dożylnego (schemat kliniki Mayo) z doustnie podawaną kapecytabiną. Leczenie prowadzono przez pół roku. W ramieniu kapecytabiny DFS było co najmniej jednakowe z obserwowanym w ramieniu kontrolnym (iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 0,87,  $p < 0,001$  dla równoważności efektu).<sup>15</sup> Schemat UFT (tj. doustny uracyl i tegafur) w połączeniu z LV opracowano i stosowano początkowo w Japonii. Porównano go z 5-FU podawanym co tydzień we wstrzyknięciu dożylnym, uzyskując podobne wartości DFS i OS.<sup>16,17</sup>

##### Leczenie skojarzone z fluoropirymidynami

W późnych latach 90. ubiegłego wieku przeprowadzono kilka badań III fazy z udziałem chorych na raka jelita grubego z przerzutami. Stwierdzono, że dodanie irynotekanu lub oksaliplatin do 5-FU/LV zwiększa odsetki odpowiedzi o 50% i znamienne wydłuża przeżycie bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) oraz OS.<sup>18-20</sup> Skuteczność obu leków oceniano również w ramach chemioterapii adiuwantowej w skojarzeniu z fluoropirymidynami.

##### Oksaliplatin

W trzech badaniach III fazy wykazano, że skojarzenie fluoropirymidyny z oksaliplatiną znamienne poprawia zmienne przeżycia.<sup>3,4,21</sup> Do doświadczenia MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer), oceniającego skuteczność chemioterapii adiuwantowej, włączono 2246 chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania.<sup>3</sup> Schemat

TABELA 1

Klasyfikacja raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania	
<b>T1:</b>	Rak przekracza warstwę mięśniową błony śluzowej i nacieka warstwę podśluzową
<b>T2:</b>	Rak przekracza warstwę podśluzową i nacieka błonę mięśniową właściwą (sięgając jej warstwy zewnętrznej)
<b>T3:</b>	Rak przekracza błonę mięśniową właściwą i nacieka zewnętrzne warstwy ściany okrężnicy lub odbytnicy, ale nie przekracza ich. Nie nacieka sąsiadujących tkanek ani narządów
<b>T4a:</b>	Rak przekracza błonę surowiczą (zwaną również otrzewną trzewną), najbardziej zewnętrzną warstwę ściany jelita
<b>T4b:</b>	Rak przekracza ścianę okrężnicy lub odbytnicy i przylega do sąsiadujących narządów lub tkanek albo je nacieka
<b>N0:</b>	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
<b>N1a:</b>	Przerzuty w pojedynczym regionalnym węzle chłonnym
<b>N1b:</b>	Przerzuty w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych
<b>N1c:</b>	Drobne ogniska komórek nowotworu są wykrywane w tkance tłuszczowej otaczającej regionalne węzły chłonne, ale nie w samych węzłach
<b>N2a:</b>	Przerzuty w 4-6 regionalnych węzłach chłonnych
<b>N2b:</b>	Przerzuty w co najmniej 7 regionalnych węzłach chłonnych.
Węzeł satelitarny w tkance tłuszczowej okolicy okrężnicy z pierwotnym ogniskiem nowotworu, bez histopatologicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych, może być wyrazem rozsiewu odbywającego się inną drogą niż przez ciągłość, naciekania żył lub rozsiewu pozanaczyniowego (V1/2) albo przerzutów w całkowicie nietypowych węzłach chłonnych (N1/2). Węzły te należy rozpatrywać odmiennie w kategorii N, natomiast rozsiew nie przez ciągłość lub naciekanie żył powinno się klasyfikować jako swoistą dla miejsca kategorię przerzutów nowotworu.	
<b>M0:</b>	Brak przerzutów w narządach odległych
<b>Stopień IIIA</b>	
Występuje jedna z następujących cech:	
T1-T2, N1, M0	
T1, N2a, M0	
<b>Stopień IIIB</b>	
T3-T4a, N1, M0	
T2-T3, N2a, M0	
T1-T2, N2b, M0	
<b>Stopień IIIC</b>	
T4a, N2a, M0	
T3-T4a, N2b, M0	
T4b, N1-N2, M0	

Wykorzystano za zgodą z American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. Oryginalnym źródłem jest AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010), opublikowany przez Springer Science and Business Media LLC, www.springer.com.

FOLFOX (FOLinic acid, 5-FU and OXaliplatin), kojarzący LV5 i FU2 z oksaliplatiną, porównano z programem złożonym wyłącznie z LV5 i FU2. Leczenie prowadzono przez pół roku. Wśród chorych na raka w III stopniu zaawansowania dodanie oksaliplatyny skutkowało redukcją ryzyka progresji o 23% (HR 0,77,  $p=0,002$ ). Po uaktualnieniu

wyników odsetki 5-letniego DFS wyniosły dla FOLFOX i LV5-FU2 odpowiednio 66,4 i 58,9% (HR 0,78,  $p=0,005$ , różnica o 7,5% na korzyść FOLFOX). W podgrupie chorych na raka w III stopniu zaawansowania odsetki sześciolatniego OS wyniosły odpowiednio 72,9 i 68,7% (HR 0,80,  $p=0,023$ ).<sup>3,22</sup> Co ważne, wśród 460 chorych na raka w IIIC stopniu zaawansowania różnica w OS wyniosła 11,8% na korzyść FOLFOX (dane niepublikowane). Opierając się na tych wynikach, zarejestrowano FOLFOX do leczenia uzupełniającego operację u chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania.

W badaniu National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-07 oceniano skuteczność schematu FLOX (oksalipiatyna dodana do 5-FU/LV podawanych co tydzień we wstrzyknięciu dożylnym) u 2492 chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania.<sup>4</sup> Korzystny wpływ dodania oksaliplatyny na 3-letnie DFS był podobny do opisywanego podczas badania MOSAIC (HR 0,80,  $p < 0,004$ ). Dalsza obserwacja wykazała utrzymywanie się zysku terapeutycznego w zakresie DFS w porównaniu do schematu 5-FU/LV we wstrzyknięciu dożylnym.

W badaniu NO16968 (1886 chorych) wykazano ostatnio większą skuteczność schematu XELOX (kapecytabina z oksaliplatiną) nad 5-FU/LV we wstrzyknięciu dożylnym w leczeniu adiuwantowym chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania. Trzyletnie DFS wyniosło odpowiednio 71,0% w porównaniu do 67,0% (HR 0,80,  $p=0,0045$ ).<sup>21</sup> Warto jednak odnotować, że zastosowanie różnych schematów fluoropirymidyn nie pozwala uzależniać korzystnego wpływu leczenia wyłącznie od działania oksaliplatyny.

W tabeli 2 podsumowano wyniki najważniejszych badań oceniających skuteczność oksaliplatyny u chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania. Po zastosowaniu schematu FLOX obserwowano więcej zgonów spowodowanych toksycznością leczenia niż po podawaniu programów FOLFOX i XELOX. Potwierdzenie, że wartość HR dla przeżycia jest dla XELOX i innych schematów zbliżona, wymaga uaktualnienia wyników. Ponadto obawy budzi stosowanie XELOX u chorych na raka w stopniu zaawansowania IIIC, u których wyniki mogą być gorsze od obserwowanych po leczeniu innymi schematami opartymi na oksaliplatinie.

#### Irynotekan

Chociaż skuteczność oksaliplatyny i irynotekanu jest u chorych na raka jelita grubego z przerzutami zbliżona,<sup>23</sup> w trzech badaniach oceniających wpływ dodania irynotekanu do schematu leczenia adiuwantowego 5-FU/LV nie wykazano poprawy wyników w porównaniu do uzyskanych w ramieniu kontrolnym. Podczas badania Cancer and Leukemia Group (CALGB) C89803 porównywano schemat IFL (irynotekan, 5-fluorouracyl i leukoworyna) do programu 5-FU/LV podawanego we wstrzyknięciu dożylnym.

W badaniu tym uczestniczyło 1264 chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania. Nie stwierdzono poprawy DFS ( $p=0,85$ ) ani OS ( $p=0,74$ ).<sup>24</sup> W badaniach ACCORD2 i PETACC3 (Pan European Trial in Adjuvant Colon Cancer)/V307 porównywano schemat 5-FU/LV podawany w formie wlewu dożylnego z identycznym programem z dodaniem irynotekanu.<sup>25,26</sup> W żadnym z tych badań nie osiągnięto punktu końcowego, którym było wykazanie wyższości chemioterapii opartej na irynotekanie nad 5-FU. W badaniu ACCORD2 w grupie 400 chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, obciążonych dużym ryzykiem, 3-letnie DFS wyniosło 51% w porównaniu do 60% (HR 1,19,  $p < 0,22$ ).<sup>25</sup> W badaniu PETACC3, przeprowadzonym z udziałem 2094 chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, 3-letnie DFS wyniosło 63% w grupie leczonej LV5-FU2 z irynotekaniem w porównaniu do 61% w grupie leczonej wyłącznie LV5-FU2 (HR 0,90,  $p=0,106$ ).<sup>26</sup> Nie ma zatem przesłanek uzasadniających kojarzenie irynotekanu z fluoropirymidynami w ramach leczenia adiuwantowego.

W tabeli 3 podsumowano wyniki najważniejszych badań dotyczących leczenia adiuwantowego chorych na raka okrężnicy.

#### UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE LECZENIE ADIUWANTOWE RAKA OKRĘŻNICY

##### Bewacyzumab

Za angiogenezę w obrębie nowotworu odpowiada w głównej mierze czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym o działaniu ukierunkowanym przeciw VEGF. Dodanie bewacyzumabu do standardowej chemioterapii (5-FU/irynotekanu, 5-FU/oksaliplatyna lub wyłącznie 5-FU) poprawia wyniki leczenia chorych na raka jelita grubego z przerzutami.<sup>27-30</sup> Angiogeneza odgrywa też ważną rolę w raku jelita grubego we wczesnym stopniu zaawansowania, dlatego adiuwantowe leczenie inhibitorami angiogenezy oceniano również w tej grupie chorych.<sup>31</sup> W rzeczywistości adiuwantowe leczenie antyangiogenne może hamować powstawanie naczynek mikroprzerzutów i w tym mechanizmie powstrzymywać rozwój nowotworu. Podczas badań NASBP C-08 i AVANT (AVastin adjuvant) oceniano skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie w grupie chorych na raka okrężnicy w stopniu zaawansowania II lub III.

W badaniu NSABP C-08 uczestniczyło 2710 chorych na raka w II lub III stopniu zaawansowania. Porównywano podawany co 2 tygodnie zmodyfikowany schemat FOLFOX (LV 400 mg/m<sup>2</sup>, oksaliplatyna

TABELA 2

Wyniki badań z użyciem oksaliplatyny u chorych na raka w III stopniu zaawansowania			
Rak w III stopniu zaawansowania	MOSAIC (FOLFOX4)	C07 (FLOX)	XELOXA (XELOX)
Δ DFS	7,5%	7,8%	6,3%
DFS HR	0,78	0,80	0,80
Δ OS	4,2%	4,2%	3,4%
OS HR	0,80	0,85	0,87
N1 DFS HR	0,84		0,73
N2 DFS HR	0,70		0,85
Toksyczność 5 stopnia	0,5%	1,2%	0,7%

Skróty: DFS – przeżycie bez objawów nowotworu, HR – iloraz zagrożeń, OS – przeżycie całkowite, Δ – różnica między ramieniem oksaliplatyny a ramię kontrolnym.

85 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> we wstrzyknięciu dożylnym, 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>/46 h we wlewie kroplowym, leczenie przez pół roku) z takim samym programem z dodatkiem bewacyzumabu (5 mg/kg co 2 tygodnie), po którym stosowano leczenie podtrzymujące wyłącznie bewacyzumabem (5 mg/kg co 2 tygodnie) przez kolejne pół roku.<sup>32,33</sup> W przeciwieństwie do obserwacji u chorych na bardziej zaawansowane nowotwory leczenie bewacyzumabem nie zwiększało ryzyka występowania epizodów niedokrwienia zależnego od zmian w tętnicach, perforacji przewodu pokarmowego ani krwotoków.<sup>32</sup> W czasie krótkiej, trzyletniej obserwacji, mimo przejściowego korzystnego wpływu na DFS w pierwszym roku (tj. w okresie podawania bewacyzumabu), nie wykazano znamiennej statystycznej poprawy DFS. Odsetki 3-letniego DFS po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu FOLFOX6 z bewacyzumabem i wyłącznie schematu FOLFOX6 wyniosły odpowiednio 77,4 i 75,5% (HR 0,87,  $p=0,08$ ).<sup>33</sup> W niektórych badaniach przedklinicznych sugerowano, że hamowanie angiogenezy może przyspieszać tworzenie się przerzutów.<sup>34-36</sup> Niemniej jednak po 2 latach od zakończenia leczenia w ramieniu FOLFOX6 z bewacyzumabem nie obserwowano zwiększenia częstości nawrotów, zgonów ani rozwoju nowotworów wtórnych.

W badaniu AVANT w grupie 3451 chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania porównywano leczenie schematem FOLFOX4 (pół roku) z FOLFOX4 (pół roku) skojarzonym z bewacyzumabem (rok) oraz z programem XELOX (pół roku) łączonym z bewacyzumabem (rok). Głównym punktem końcowym było DFS jedynie u chorych na raka w III stopniu zaawansowania. Profil działań niepożądanych był porównywalny z obserwowanym u chorych z przerzutami oraz w badaniu NASBP C-08.<sup>37</sup> We wrześniu 2010 r.

TABELA 3

Najważniejsze badania poświęcone leczeniu adiuwantowemu chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania					
Badanie	Liczba chorych	Punkt końcowy	Stopień zaawansowania	Wnioski z badania	Autorzy
INT-0035	929	OS	III	Przewaga 5-FU/lewarozol nad obserwacją	Moertel i wsp. <sup>7</sup>
NSABP C-04	2078	DFS, OS	B/C w klasyfikacji Dukesa	Schemat 5-FU/LV skuteczniejszy od 5-FU/LV	Wolmark i wsp. <sup>9</sup>
INT-0089	3759	DFS	II i III	Równoważność 6- i 12-miesięcznego leczenia kursami LV w dużej lub małej dawce	Haller i wsp. <sup>11</sup>
GERCOR C96	905	DFS	B2/C w klasyfikacji Dukesa	Równoważność LV5-FU2 i podawanego raz w miesiącu 5-FU/LV	André i wsp. <sup>13</sup>
X-ACT	1987	DFS	III	Kapcytabina równie skuteczna jak LV5-FU we wstrzyknięciu dożylnym, ale mniej nasilone działania niepożądane	Twelves C i wsp. <sup>15</sup>
MOSAIC	2246	DFS	II i III	Przewaga FOLFOX nad LV5-FU2	ACS. Cancer facts & figures 2009, <sup>2</sup> André i wsp. <sup>22</sup>
NSABP C-07	2407	DFS	II i III	Przewaga 5-FU/LV we wstrzyknięciu dożylnym + oksaliplatyny (FLOX) nad 5-FU/LV	Kuebler i wsp. <sup>4</sup>
CALGB 89803	1264	OS	III	Brak przewagi IFL we wstrzyknięciu dożylnym w leczeniu adiuwantowym CRC w III stopniu zaawansowania	Saltz i wsp. <sup>24</sup>
PETACC-3	3278	DFS	II i III	Brak przewagi LV5-FU2 + CPT11 nad LV5-FU2	Van Cutsem i wsp. <sup>26</sup>
NO16968	1886	DFS	III	Przewaga XELOX nad 5-FU/LV	Haller i wsp. <sup>21</sup>
NSABP C-08	2710	DFS	II i III	Brak przewagi FOLFOX nad bewacyzumabem	Wolmark i wsp. <sup>33</sup>
AVANT	3451	DFS	II i III	Brak przewagi FOLFOX lub XELOX nad bewacyzumabem	<a href="http://www.roche.com/investors/ir_update/inv-update-2010-09-18b.htm">http://www.roche.com/investors/ir_update/inv-update-2010-09-18b.htm</a> <sup>38</sup>
NO147	2581	DFS	III	Brak przewagi FOLFOX nad cetukstymabem	Alberts i wsp., <sup>43</sup> Goldberg i wsp. <sup>44</sup>
PETACC8	2500	DFS	III	Badanie w toku	

Skróty: DFS – przeżycie bez objawów nowotworu, OS – przeżycie całkowite, 5-FU – fluorouracyl, LV – leuroworyna, IFL – irynotekan/fluorouracyl/leuroworyna, CPT11 – irynotekan, CRC – rak jelita grubego.

podano, że podczas tego badania nie osiągnięto założonych celów, a przeżycie chorych z ramienia bewacyzumabu było gorsze niż przeżycie chorych z ramienia wyłącznej chemioterapii.<sup>38</sup>

#### Cetuksymab

Cetuksymab jest chimerycznym, ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym o działaniu ukierunkowanym przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR). Oceniano skuteczność leku w skojarzeniu ze schematami chemioterapii opartymi na oksaliplatynie i irynotekanie u chorych na raka jelita grubego z przerzutami. Odpowiedź na leczenie cetuksymabem stwierdzano jedynie u chorych na nowotwór bez mutacji genu KRAS.<sup>39</sup> W tej grupie chorych leczenie pierwszej linii cetuksymabem w połączeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie wydłużało czas przeżycia.<sup>40</sup> W jednym z badań zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX wydłużało PFS, w innym natomiast nie obserwowano

tego zjawiska.<sup>41,42</sup> W dwóch badaniach, NO147 i PETACC8, oceniano potencjalną korzyść wynikającą z adiuwantowego leczenia cetuksymabem skojarzonym ze schematem FOLFOX u chorych na raka okrężnicy bez mutacji genu KRAS. Dodanie cetuksymabu nie przekładało się na poprawę DFS ani OS. W badaniu NO147 porównano wyniki leczenia 12 kursami zmodyfikowanego schematu FOLFOX6 z wynikami uzyskanymi po zastosowaniu tego samego schematu w połączeniu z cetuksymabem (250 mg/kg raz w tygodniu po podaniu w dniu 1 dawki nasycającej wynoszącej 400 mg/kg) w grupie 1847 chorych.<sup>43,44</sup>

W ramieniu cetuksymabu, zwłaszcza wśród chorych w podeszłym wieku, częściej obserwowano działania niepożądane leczenia, głównie wysypkę (3 stopnia odpowiednio 19 vs 0%) i biegunki (3 stopnia odpowiednio 15 i 9%). Po krótkiej obserwacji (mediana 15,9 miesiąca) badanie zamknięto z powodu wyników zaplanowanej wcześniej analizy przejściowej, która nie wykazała korzyści wynikających z zastosowania cetuksymabu. Po leczeniu wyłącznie schematem FOLFOX odsetki

3-letniego DFS były nawet lepsze i wyniosły 75,8% w porównaniu do 72,3% w grupie otrzymującej schemat FOLFOX wraz z cetuksymabem (HR 1,2,  $p=0,22$ ). Obserwowano również tendencję do pogorszenia odsetka 3-letniego OS. Po leczeniu wyłącznie schematem FOLFOX odsetek ten wyniósł 87,8%, w porównaniu do 83,9% po skojarzeniu FOLFOX z cetuksymabem (HR 1,3,  $p=0,13$ ). W podgrupie 717 chorych na raki z mutacjami genu *KRAS* wyniki leczenia cetuksymabem były gorsze. Odsetki trzyletniego DFS były w tej grupie chorych korzystniejsze po zastosowaniu wyłącznie FOLFOX niż po skojarzeniu tego schematu z cetuksymabem (odpowiednio 67,2 vs 64,2%, HR 1,2,  $p=0,12$ ), natomiast odsetki 3-letniego OS były w grupie cetuksymabu jeszcze wyraźniej gorsze (odpowiednio 88,0 vs 80,4%, HR 1,5,  $p=0,12$ ). Wśród chorych w podeszłym wieku uzyskano złe wyniki. Zdaniem autorów badania aktywność cetuksymabu wobec ognisk mikroprzerzutów może być odmienna w porównaniu z aktywnością leku wobec raka w IV stopniu zaawansowania z uwagi na inną biologię nowotworu. Hipoteza ta tłumaczy oporność na leczenie systemowe cetuksymabem, obserwowaną u chorych na nowotwory z mutacjami genu *KRAS*.

W 2011 r. są spodziewane wyniki badania PETACC3, którego celem jest poprawa DFS u chorych na raki bez mutacji genu *KRAS* (DFS jest głównym punktem końcowym tego badania).

#### CZYNNIKI ROKOWNICZE I MARKERY BIOLOGICZNE

W przeciwieństwie do chorych na raka w II stopniu zaawansowania, dla których konieczne jest pilne określenie markerów biologicznych ułatwiających właściwy dobór do leczenia adiuwantowego, w przypadkach raka jelita grubego w III stopniu zaawansowania głównym czynnikiem rokowniczym jest stopień zaawansowania nowotworu w zakresie ogniska pierwotnego (T) oraz liczba węzłów chłonnych z przerzutami.<sup>6,45,46</sup> Innym istotnym czynnikiem wydaje się liczba usuniętych i ocenianych patomorfologicznie węzłów chłonnych.<sup>6,46,47</sup> Dane z podręcznika klasyfikacji nowotworów AJCC wskazują, że w grupie chorych, u których zbadano ponad 15 usuniętych węzłów chłonnych, w porównaniu z chorymi, u których oceniono ich mniej niż 10, poprawa odsetka przeżycia waha się od 5% wśród chorych z przerzutem w pojedynczym węzle chłonnym do niemal 20% wśród chorych z przerzutami do ponad sześciu węzłów.<sup>6</sup> Zależności tej nie obserwowano jednak podczas badania MOSAIC, w którym wykorzystywano schemat FOLFOX. Wśród chorych na raka w III stopniu zaawansowania, u których zbadano mniej lub co najmniej 12 usuniętych węzłów chłonnych, krzywe przeżycia były dokładnie takie same (dane niepublikowane).

#### MARKERY BIOLOGICZNE U CHORYCH LECONYCH 5-FU I IRYNOTEKANEM

Wśród przeprowadzonych ostatnio prospektywnych badań translacyjnych badanie PETACC3 okazało się tym, w którym wśród chorych leczonych 5-FU lub schematem FOLFIRI markery biologiczne były różne u chorych na raka w II lub III stopniu zaawansowania. Materiał do badań histopatologicznych zgromadzono prospektywnie od 1564 spośród 3278 chorych.<sup>48</sup> Wartość rokowniczą markerów klinicznych i biologicznych oceniano na podstawie analizy wieloczynnikowej. U chorych na raka w II stopniu zaawansowania niekorzystnym markerem biologicznym okazał się niski poziom niestabilności mikrosatelitarnej (microsatellite instability, MSI, tj. wadliwa naprawa niesparowanych zasad), podczas gdy u chorych na raka w III stopniu zaawansowania na rokowanie niekorzystnie wpływały ekspresja białka TP53 (HR 1,3,  $p=0,015$ ) oraz utrata SMAD4 (HR 1,6,  $p=0,0002$ ). Inne dane pochodzące z tego samego badania translacyjnego wskazują, że nasilonej MSI towarzyszy również poprawa przeżycia bez nawrotów nowotworu w grupie chorych na raka w III stopniu zaawansowania (HR 0,59, 95% przedział ufności [PU] 0,38-0,91,  $p=0,016$ ).<sup>47</sup> Mutacja genu *KRAS* nie miała żadnego znaczenia rokowniczego, natomiast mutacja genu *BRAF* (występująca u 7,9% chorych) okazała się mieć znaczenie w przewidywaniu ryzyka zgonu ( $p=0,035$ ), ale już nie nawrotu ( $p=0,35$ ) w całej analizowanej populacji.<sup>49</sup> W badaniu tym nie potwierdzono opisywanego wcześniej<sup>50</sup> znaczenia prognostycznego utraty heterozygotyczności w locus 18q.

Markery biologiczne u chorych leczonych 5-FU i oksaliplatyną

Mutacja genu *KRAS* była czynnikiem rokowniczym u chorych leczonych schematem FOLFOX podczas badania NO147.<sup>44</sup> W retrospektywnym badaniu analizowano adiuwantowe podawanie schematu FOLFOX u chorych na raka w III stopniu zaawansowania. Stwierdzono, że dodanie oksaliplatyny do 5-FU znamienne poprawia przeżycie bez nawrotów nowotworu wśród chorych z wadliwą naprawą niesparowanych zasad w porównaniu do przypadków leczonych wyłącznie 5-FU z podobnymi zaburzeniami molekularnymi.<sup>51</sup> Wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach prospektywnych.

Ostatnio przeanalizowano markery biologiczne oraz czynniki kandydujące do tego miana, których ocena ma na celu indywidualny dobór leczenia adiuwantowego u chorych na raka okrężnicy.<sup>52,53</sup> W przeciwieństwie do chorych na raka w II stopniu zaawansowania przeprowadzono zaledwie kilka badań

dotyczących markerów biologicznych u chorych na raka w III stopniu zaawansowania. Wśród potencjalnie przydatnych czynników na uwagę zasługują limfocyty naciekające guz i krążące komórki nowotworowe. Stwierdzono, że utrata homologu Chromobox 7 (Cbx7), mogącego uczestniczyć w zapoczątkowaniu przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej (epithelial-mesenchymal transition, EMT), była niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w dużej grupie liczącej 1420 chorych poddanych resekcji okrężnicy z powodu raka.<sup>54</sup> Trwają badania sygnatury genów, prowadzone wśród chorych na raka w III stopniu zaawansowania uczestniczących w badaniach MOSAIC i C07, oparte na ilościowej wielogenowej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą. Przyjęto w nim taką samą metodologię, jaką wykorzystano wcześniej w badaniach sygnatury genów prowadzonych z udziałem chorych na raka w II stopniu zaawansowania leczonych fluoropirymidynami.<sup>55</sup>

Ocena wiarygodności potencjalnych markerów biologicznych, zwłaszcza cechujących się wartością rokowniczą, jest jednak trudna.<sup>56</sup>

#### CHORZY W PODESZŁYM WIEKU

W leczeniu chorych na raka okrężnicy ważną rolę odgrywa ich wiek. W krajach zachodnich mediana wieku chorych na ten nowotwór przekracza 70 lat. Spodziewane przeżycie zależy od płci oraz umiejscowienia nowotworu. Według danych United Nations oczekiwane przeżycie osób w wieku powyżej 70 lat wynosi około 10 lat dla mężczyzn i 15 lat dla kobiet.<sup>57</sup>

Chemioterapia adiuwantowa oparta na 5-FU z LV lub lewamizolu jest równie skuteczna u chorych w podeszłym wieku (jako kryterium przyjęto wiek powyżej 70 lat), jak u chorych młodszych. Wykazała to metaanaliza siedmiu badań przeprowadzonych z udziałem 3351 chorych, z których 15% stanowiły osoby w podeszłym wieku.<sup>12</sup> Dodanie do chemioterapii oksaliplatiną również korzystnie wpłynęło na przeżycie i wywołało podobne działania niepożądane u młodszych i starszych chorych na raka jelita grubego z przerzutami.<sup>58</sup> Łączna analiza dwóch najważniejszych badań dotyczących leczenia adiuwantowego oksaliplatiną z 5-FU w porównaniu do 5-FU nie wykazała jednak korzystnego wpływu na DFS ani OS u chorych w podeszłym wieku, mimo tendencji do wydłużenia czasu do wystąpienia nawrotu.<sup>59</sup> Dane te wyraźnie wpływają na postępowanie w rutynowej praktyce klinicznej, zniechęcając lekarzy do stosowania adiuwantowej chemioterapii opartej na oksaliplatinie u chorych w podeszłym wieku. Wyniki badania NO16968, porównującego schematy 5-FU/LV i XELOX, wydają się faworyzować leczenie skojarzone

z oksaliplatiną w grupie chorych w podeszłym wieku.<sup>21</sup> Zaakceptowanie różnic między schematami z użyciem oksaliplatiną wymaga jednak dłuższej obserwacji i starannej analizy danych.<sup>18</sup>

Po uzyskaniu danych pochodzących z badania MOSAIC autorzy stwierdzili, że po 4 latach obserwacji krzywe DFS i OS ramienia z oksaliplatiną przebiegają powyżej krzywych ramienia z 5-FU. Czas do pojawienia się nawrotu nowotworu był wyraźnie dłuższy w ramieniu z oksaliplatiną.<sup>60</sup>

Rozbieżność między utrzymującym się korzystnym wpływem na wydłużenie czasu do pojawienia się nawrotu a przejściowym korzystnym wpływem na DFS i OS można wytłumaczyć przede wszystkim częstszymi zgonami z przyczyn innych niż rak okrężnicy, zwłaszcza z powodu wystąpienia nowotworów wtórnych, a także skróceniem czasu przeżycia chorych, u których doszło do nawrotu. Czynniki te decydują o odmiennym postępowaniu z chorymi na nowotwory nawrotowe lub wtórne. W ramieniu z oksaliplatiną i 5-FU mniej chorych poddano chemioterapii i operacji usunięcia przerzutów niż w ramieniu monoterapii 5-FU. Dalsza analiza powinna wyjaśnić, czy przyczyną tego były niemożność lub niechęć badaczy bądź chorych do ponownego zastosowania wymaganego leczenia. W obu ramionach badania MOSAIC obserwowano też różnice zależne od płci, a także od stopnia sprawności badanych oraz chorób współistniejących, częstych w populacji osób w podeszłym wieku (dane niepublikowane). Warto dodać, że w badaniu NO147, w którym wszyscy uczestnicy otrzymali oksaliplatinę, w populacji chorych w podeszłym wieku (HR 1,8,  $p=0,07$ ), u których nie występowały mutacje genu *KRAS* w komórkach nowotworu, po leczeniu cetuksymabem przeżycie było gorsze niż wśród chorych młodszych (HR 1,1,  $p=0,80$ ).<sup>44</sup>

Autorzy są jednak zdania, że oksaliplatiną znajduje zastosowanie w dobrze dobranej grupie chorych w podeszłym wieku.

#### NEGATYWNE WYNIKI OSTATNICH BADAŃ DOTYCZĄCYCH LECZENIA ADIUWANTOWEGO

Skojarzenie leczenia o ukierunkowanym molekularnie działaniu z chemioterapią przyniosło ostatnio wiele niespodziewanych wyników, które są trudne do wyjaśnienia. Irynotekan, cetuksymab i bewacyzumab okazały się skuteczne i zostały zarejestrowane do leczenia chorych na raka jelita grubego z przerzutami. W różnych badaniach klinicznych stwierdzono jednak nieskuteczność tych leków w adiuwantowym leczeniu chorych na raka jelita grubego. U chorych na zaawansowany nowotwór leczenie cetuksymabem stwarzało możliwość przełamania stwierdzonej oporności na irynotekan.<sup>61</sup>

Wykazano skuteczność bewacyzumabu u chorych na różne nowotwory, w tym na zaawansowanego raka okrężnicy.<sup>27,29,30,62</sup> Ostatnio jednak cetuksymab stracił znaczenie jako potencjalna składowa leczenia adiuwantowego, a nowe wyniki uzyskane podczas badania klinicznego AVANT świadczą o wręcz niekorzystnym wpływie bewacyzumabu stosowanego w ramach leczenia uzupełniającego.<sup>38,43,44</sup> Niezadowolające wyniki badań NO147 i AVANT sugerują, że leczenie ukierunkowane stosowane adiuwantowo może przeciwdziałać cytotoksycznemu wpływowi chemioterapii. Spostrzeżenia te nasuwają coraz więcej pytań. Jakie interakcje zachodzą między leczeniem ukierunkowanym a chemioterapią? Na drodze jakich mechanizmów leczenie ukierunkowane zapoczątkowuje oporność na chemioterapię u niektórych chorych? Czy istnieją uniwersalne mechanizmy indukowania oporności, które można wyjaśnić, lub przynajmniej hipotezy, dlaczego niektóre leki stosowane adiuwantowo są nieskuteczne?

Mechanizmy oporności bywają nabyte, tj. zależne od leczenia, pierwotne/wewnętrzne, tj. uzależnione od samego guza, albo mieszane. W tabeli 4 podsumowano niektóre główne możliwe mechanizmy powstawania oporności na działanie cetuksymabu, bewacyzumabu i irynotekanu. Wyróżniają się dwa odmienne, często obserwowane procesy, a mianowicie mechanizmy kompensacyjne/alternatywne i aktywację szlaków sygnałowych sprzyjających przeżyciu. Procesy te nie wykluczają się wzajemnie.

Mechanizmy kompensacyjne i aktywacja alternatywnych szlaków sygnałowych są następstwem milionów lat ewolucji i adaptacji. Szlaki przekazywania sygnałów związane zarówno z EGFR, jak i VEGF, w misterny sposób wiążą się z innymi szlakami sygnałowymi, tworząc rozległą sieć. EGFR (ErbB1/HER1) jest członkiem rodziny receptorów ErbB z Her2 (ErbB2/HER2), Her3 (ErbB3/HER3) i Her4 (ErbB4/HER4). Poza właściwą sobie czynnością receptory ErbB mogą aktywować często występujące szlaki przemian. Modulowanie tych szlaków jest jednym z głównych mechanizmów zakłócających równowagę w sieci i powodujących indukowanie oporności. Wykazano, że aktywacja Her2 i Her3 uczestniczy w powstawaniu oporności na działanie cetuksymabu i innych leków ukierunkowanych przeciw EGFR.<sup>63,64</sup> Poza własną siecią EGFR jest związany z innymi szlakami przemian, takimi jak c-MET lub IGF-1R. Następstwa aktywacji tych szlaków przemian mogą kompensować hamowanie EGFR na drodze uaktywnienia efektorów dalszego etapu szlaku przemian.

Inną opcją kompensowania zmian powodowanych leczeniem jest ekspresja przez komórki nowotworu lub komórki gospodarza czynników sprzyjających angiogenezie. Jednym z takich czynników zapoczątkowujących angiogenezę jest niedotlenienie, wywołane przez leczenie ukierunkowane przeciw VEGF.<sup>65</sup> Badania przedkliniczne wykazały, że leki przeciwangiogenne mogą stymulować powstawanie przerzutów nowotworowych.<sup>66</sup> Z tego powodu po przerwaniu leczenia

TABELA 4

Mechanizm powstawania oporności na działanie irynotekanu, cetuksymabu i bewacyzumabu			
Leki	Skuteczność w leczeniu adiuwantowym	Punkt uchwytu działania	Potencjalne mechanizmy rozwoju oporności
Irynotekan	Nie	Topoizomeraza I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany wychwyty i metabolizmu</li> <li>• Szlaki oporności wielolekowej</li> <li>• Zmiany genetyczne i epigenetyczne</li> <li>• Przemieszczenie/degradacja/zmiany potranslacyjne białek</li> <li>• Uszkodzenie DNA i aktywacja punktów kontrolujących replikację</li> <li>• Zahamowanie szlaków przemian prowadzących do apoptozy</li> <li>• Aktywacja szlaków przemian sprzyjających przeżyciu</li> </ul>
Cetuksymab	Nie	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiany w sieci przemian</li> <li>• Aktywacja alternatywnych szlaków przemian prowadzących do wzrostu i przeżycia</li> <li>• Nasilenie przemian w dalszej części szlaku</li> <li>• Umieszczenie/aktywacja/odmiany receptora</li> </ul>
Bewacyzumab	Nie	VEGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktywacja szlaku prowadzącego do niedotlenienia</li> <li>• Dobór niedotlenionych komórek przerzutowych nowotworu złośliwego</li> <li>• Nagromadzenie czynników sprzyjających angiogenezie</li> <li>• Aktywacja alternatywnych szlaków przemian prowadzących do angiogenezy</li> <li>• Aktywacja programów EMT/tworzenia się przerzutów</li> </ul>

Skróty: EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, EMT – przemiana nabłonkowo-mezenchymalna.



bewacyzumabem obserwuje się nasilenie angiogenezy lub przyspieszenie wzrostu nowotworu.<sup>66,67</sup>

Dodatkowym mechanizmem kompensacji pośredniej może być zachodząca pod wpływem leków selekcja komórek nowotworowych zdolnych do progresji w nie-sprzyjających warunkach lub do wznowienia wzrostu po przerwaniu leczenia. Nawrót może zostać zapoczątkowany przez komórki macierzyste nowotworu, komórki ulegające EMT pod wpływem leczenia lub komórki pozostające w stanie spoczynku. Spostrzeżenia te przemawiają za słusnością opinii, zgodnie z którą leki, bezpośrednio lub pośrednio, mogą torować drogę powstawaniu oporności na ich działanie.

Wśród mechanizmów powstawania oporności na leki, wymienionych w tabeli 4, jednym z częstszych jest również aktywacja szlaków przemian sprzyjających przeżyciu komórek. Losy nowotworu zależą od równowagi między szlakami przemian prowadzącymi do apoptozy a szlakami zapewniającymi przeżycie komórek. Leki takie, jak irynotekan lub oksaliplatyna powodują uszkodzenie DNA w komórkach podlegających cyklowi komórkowemu, co skutkuje skierowaniem komórek na drogę apoptozy. Niestety, uszkodzenie DNA stymuluje również czynniki uczestniczące w szlakach przemian zmierzających do przeżycia komórki, co uruchamia mechanizmy naprawcze DNA. Jak już wspomniano, te przeciwstawne działania występują powszechnie, a los komórki zależy od tego, które z nich uzyskają przewagę. Oczekuje się, że dodanie do chemioterapii leków o ukierunkowanym działaniu nasili działanie cytotoksyczne. Niemniej jednak leki antyproliferacyjne, takie jak cetuksymab i bewacyzumab, mogą paradoksalnie osłabiać wrażliwość komórek nowotworowych na chemioterapię. Podczas badania NSABP C-08 wcześniej zauważono, że komórki, które zyskały oporność lub były w stanie spoczynku, ponownie zaczynają wzrastać po zaprzestaniu stosowania chemioterapii. Działania takie, jak hamowanie rekrutacji komórek nowotworowych do aktywnych faz cyklu komórkowego lub aktywacja szlaków przemian sprzyjających przeżyciu komórek, mogą ułatwić rozwój oporności. W rzeczywistości, DNA-PK, HIF-1 $\alpha$  i ErbB3, aktywowane odpowiednio przez irynotekan, leki ukierunkowane przeciw VEGF i przeciw EGFR, są jednymi z czynników stymulujących szlak przemian Akt.<sup>63,64,68</sup> Jest to jeden z głównych szlaków zapewniających przeżycie, który często zostaje pobudzony w przebiegu nowotworu i przeciwdziała działaniu cytotoksycznemu. Jednym z głównych celów hamowania wzrostu nowotworu jest przesunięcie równowagi między czynnikami zapewniającymi przeżycie a czynnikami prowadzącymi do śmierci komórki na stronę mechanizmów sprzyjających apoptozie. Można to osiągnąć, zarówno wspierając mechanizmy promujące apoptozę,<sup>69</sup> np. zapoczątkowując szlak przemian receptora cytokiny TRAIL prowadzącej do śmierci komórki,

jak i hamując szlaki przemian sprzyjające przeżyciu, np. oś PI3K/Akt.

Co ciekawe, występowanie mechanizmów kompensujących i aktywację szlaków przemian sprzyjających przeżyciu obserwowano również w trakcie badań, w których wykazano skuteczność leczenia. Były wśród nich badania oceniające FOLFOX4 u chorych na raka jelita grubego i trastuzumab w leczeniu chorych na raka piersi. Powstaje pytanie, dlaczego pewne metody chemioterapii i leczenia o ukierunkowanym działaniu są skuteczne w terapii adiuwantowej, a inne nie?

Dokładniejsza ocena uzależnienia nowotworów od swoistych onkogenów oraz odkrycie głównych szlaków przemian warunkujących oporność z pewnością pomogą w przyszłości uniknąć aktywacji mechanizmów kompensacyjnych i uaktywnienia alternatywnych szlaków przemian, dzięki czemu leczenie adiuwantowe stanie się skuteczniejsze. Badania kliniczne nowych leków, w tym o ukierunkowanym działaniu, oraz ich wzajemnej korelacji odgrywają zasadniczą rolę w ujawnianiu znaczenia różnych szlaków sygnałowych w warunkach *in vivo*. Badania translacyjne powinny wskazać optymalne skojarzenia leków, pozwalające na przełamanie zdolności przystosowawczych nowotworu.

#### BADANIA PROWADZONE OBECNIE ORAZ DALSZY KIERUNKI

Trwa kilka badań oceniających skuteczność leków dostawnych,<sup>70</sup> czas trwania chemioterapii oraz metody o ukierunkowanym działaniu. Podsumowano je w tabeli 5.

Jednym z nich jest IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy), prospektywna metaanaliza poszczególnych badań zmierzających do określenia optymalnego czasu trwania chemioterapii. Skrócenie leczenia może ograniczyć koszty, niedogodności dla chorych, działania niepożądane oraz ryzyko związane z leczeniem adiuwantowym. Jeśli okaże się, że krótsze leczenie przynosi korzyści, wzrośnie zainteresowanie jego zastosowaniem u chorych w podeszłym wieku.

#### Dalsze kierunki

W aktualnych badaniach nie kwestionuje się bezpośrednio znaczenia leczenia adiuwantowego u chorych w podeszłym wieku. Zaplanowanie analizy podgrup może dostarczyć pewnych informacji, nie zawsze jednak wystarczają one do wyciągnięcia wniosków z uwagi na swoistą tendencyjność. Chorzy w podeszłym wieku są coraz większą grupą leczonych z powodu raka okrężnicy, zwłaszcza zaawansowanego miejscowo. Należy zaprojektować badania, które pozwolą ustalić optymalne metody leczenia adiuwantowego dla tej populacji.

TABELA 5

Prowadzone obecnie badania III fazy oceniające leczenie adiuwantowe chorych na raka okrężnicy			
	Rak w I stopniu zaawansowania	Rak w II-III stopniu zaawansowania	Rak w III stopniu zaawansowania
Leki doustne	SACURA (Japonia, UFT vs obserwacja)	ACTS-CC (Japonia, UFT vs S1)	JCOG0205 (Japonia, 5-FU/LV vs UFT)
Chemioterapia 3 vs 6 miesięcy			IDEA (Wielka Brytania: SCOT, Włochy: TOSCA, Francja: GERCOR-PRODIGE, USA: CALGB/SWOG C08702)
Chemioterapia 6 vs 12 miesięcy		JFMC33-0502 (Japonia, UFT/LV)	
Chemioterapia 6 vs 18 miesięcy			JFMC37-0801 (Japonia, kapecytabina)
Chemioterapia +/- bewacyzumab	ECOG5202 (II stopień zaawansowania, duże ryzyko)	QUASAR2 (Wielka Brytania) TOSCA (Włochy)	
Chemioterapia +/- panitumumab		FoxTROT (Wielka Brytania, leczenie neoadiuwantowe)	

Uwaga. W badaniu azjatyckim ocenia się kwas acetylosalicylowy. Podczas CALGB/SWOG (Southwest Oncology Group) C08702 poza czasem prowadzenia chemioterapii ocenia się celekoksyb. W Japonii ocenia się PSK (polisacharyd K wiążący białko).<sup>72</sup> IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) dla raka okrężnicy jest prospektywną łączną analizą kilku badań. QUASAR – Quick And Simple And Reliable, TOSCA – FOLFOX4 przez trzy vs 6 miesięcy oraz bewacyzumab w leczeniu adiuwantowym chorych na raka okrężnicy w II/III stopniu zaawansowania, SCOT – Short Course Oncology Therapy, UFT – doustny uracyl z tegafurem.

Obserwowane ostatnio niepowodzenia w zakresie stosowania pewnych obiecujących leków u chorych na zaawansowanego raka nasuwa ważne pytania wymagające odpowiedzi w przyszłości: co wynika z badań, wykazujących nieskuteczność leczenia? Czy we wcześniejszych badaniach pojawiły się jakieś znamiona skuteczności, które można byłoby wykorzystać w projektowaniu badań III fazy? Jak powinny być zaprojektowane kolejne badania? Można żałować, że badania oceniające leczenie adiuwantowe z użyciem cetuksymabu rozpoczęto przed uzyskaniem końcowych wyników badań III fazy przeprowadzonych w grupach chorych na zaawansowanego raka jelita grubego i poznaniem predykcyjnej roli stanu genu KRAS. Nawet jednak istotne dowody przedkliniczne, takie jak konieczność udziału VEGF w mechanizmie progresji nowotworu i wiedza pochodząca z badań III fazy, w których wykazano skuteczność leczenia chorych na zaawansowany nowotwór, nie wystarczają, by wykazać skuteczność adiuwantowego leczenia bewacyzumabem.

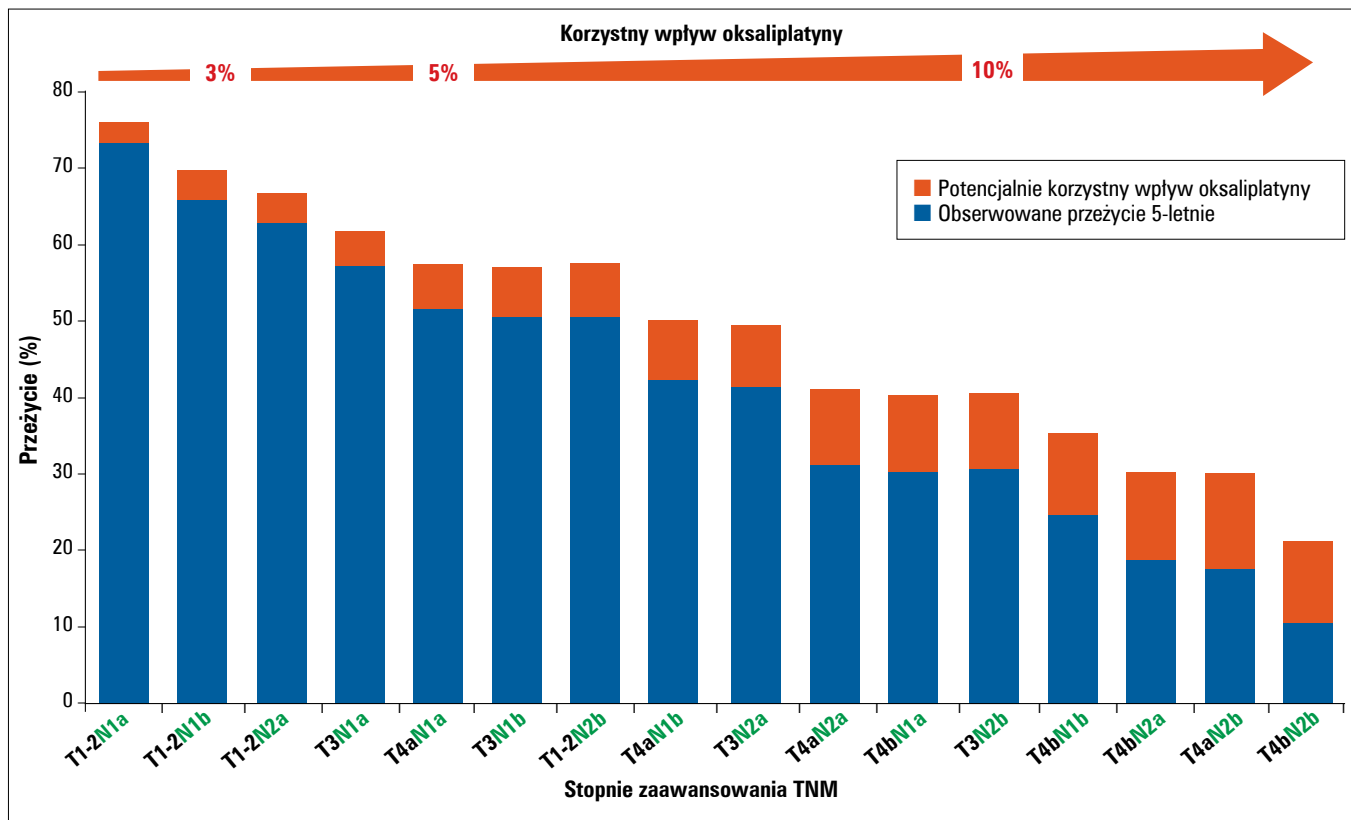
Autorzy niniejszego artykułu jako pierwsi uznali, że punkt uchwytu działania leków jest częścią sieci szlaków sygnałowych. Nie należy zatem stosować pojedynczego leku o ukierunkowanym działaniu, lecz kojarzyć więcej tego typu leków, aby nie tylko hamować punkty uchwytu ich działania, lecz również przełamać mechanizmy oporności komórek nowotworowych.<sup>71</sup> Badania translacyjne, oceniające reakcje w przebiegu stosowanego leczenia, takie jak zmiany w dalszych etapach szlaków przemian, przeżycie oraz przebieg szlaków sygnałowych promujących apoptozę, powinny się znaleźć

w projektach nowych badań. Rozwiązania wymagają też zagadnienia etyczne badań, w których oceniane leczenie okazało się nieskuteczne, co mogło zwiększyć umieralność uczestników. W projektach kolejnych badań należy uwzględnić przeprowadzanie analizy częściowej obejmującej ograniczoną liczbę chorych po krótkiej obserwacji, aby wykazać korzystną lub niekorzystną tendencję w kierunku osiągnięcia etapowego punktu końcowego, takiego jak 2-letnie DFS (dane pochodzące z badania NSABP C-08 świadczą, że roczne DFS może się okazać niewystarczające).<sup>33,72</sup>

#### PODSUMOWANIE

Chemioterapia adiuwantowa odgrywa ważną rolę w leczeniu chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, natomiast jej przydatność u chorych na raka w II stopniu zaawansowania pozostaje przedmiotem dyskusji. Możliwe jest wyłonienie podgrup chorych na raka w III stopniu zaawansowania, z intencją optymalizacji stosunku ryzyka do korzyści leczenia adiuwantowego, zwłaszcza skojarzonego z oksaliplatyną. Na rycinie przedstawiono potencjalne korzyści wynikające z dodania oksaliplatyny do fluoropirymidyn, określone na podstawie danych dotyczących przeżycia względnego, pochodzących z bazy danych SEER. Założono, że chorzy z bazy danych otrzymali jedynie leczenie oparte na 5-FU, a HR dla przeżycia wyniósł po dodaniu oksaliplatyny 0,8.<sup>22</sup>

RYCINA



**Bezwzględny korzystny wpływ leczenia oksaliplatyną na przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania raka okrężnicy (na podstawie obserwowanego przeżycia w bazie danych SEER).**

Celem postępowania nie jest zastępowanie narzędzi wykorzystywanych podczas podejmowania decyzji, takich jak dane zawarte w internecie,<sup>73</sup> lecz wykazanie, czego rzeczywiście można się spodziewać po leczeniu opartym na oksaliplatynie. Należy dodać, że dzięki uzyskaniu poprawy przeżycia o co najmniej 3% większość chorych na raka jelita grubego wyraża zgodę na leczenie oksaliplatyną.<sup>74</sup> Osiągnięcie dalszej poprawy wyników leczenia fluoropirymidynami i oksaliplatyną jest trudne. Problem ten może rozwiązać zastosowanie metod ukierunkowanego leczenia, opracowanych dzięki pogłębieniu wiedzy o biologii nowotworu, weryfikowanych w badaniach opartych na nowych projektach.

OŚWIADCZENIE

Honoraria i wynagrodzenie za konsultacje od firm: Sanofi-Aventis (A. de Gramont) i Roche (A. de Gramont).

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from *Seminars in Oncology* 2011,38:521-532 Chemotherapy to Targeted Therapy in Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer by Aimery de Gramont, Armand de Gramont, Benoist Chibaudel, Jean-Baptiste Bachet, Annette K. Larsen, Christophe Tournigaud, Christophe Louvet, Thierry André for GERCOR (French Oncology Research Group) is translated and reprinted with permission of Elsevier.

## PIŚMIENNICTWO

- 1 [http://globocan.iarc.fr/summary\\_table\\_pop.asp?selection=219900&title=World&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=219900&title=World&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=A0Execute%A0).
- 2 American Cancer Society. Cancer facts & figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; 2009. Available at: [www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf](http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf).
- 3 André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. The Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. *N Engl J Med* 2004;350:2343–51.
- 4 Kuebler JB, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198–204.
- 5 Chou JF, Row D, Gonen M, Liu YH, Schrag D, Weiser MR. Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2010;116:2560–70.
- 6 American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th edition. New York: Springer; 2010.
- 7 Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352–8.
- 8 International Multicentre Pooled Analysis of Colorectal Cancer Trials (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939–44.
- 9 Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553–9.
- 10 Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival *versus* overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664–70.
- 11 Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671–8.
- 12 Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091–7.
- 13 André T, Colin P, Louvet C, et al. A 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;21:2896–903.
- 14 André T, Quinaux E, Louvet C, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 2007;20:3732–8.
- 15 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696–704.
- 16 Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004;22:484–92.
- 17 Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059–64.
- 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;18:2938–47.
- 19 Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905–14.
- 20 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 multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041–7.
- 21 Haller DG, Cassidy J, Taberero J, et al. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin *versus* bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): no impact of age on disease-free survival (DFS) [abstract 284] 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, FL; January 22–24, 2010.
- 22 André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109–16.
- 23 Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.
- 24 Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456–61.
- 25 Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1964–70.
- 26 Van Cutsem, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117–25.
- 27 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- 28 Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer. Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697–705.
- 29 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–44.
- 30 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9.
- 31 Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989;339:58–61.
- 32 Allegra C, Yothers G, O'Connell M, et al. Initial safety report of NSABP C-08: a randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3385–90.
- 33 Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08 [abstract LBA-4]. *J Clin Oncol* 2009;27:18s:793s.
- 34 Loges S, Mazzone M, Hohensinner P, et al. Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: antiangiogenesis revisited. *Cancer Cell* 2009;15:167–70.
- 35 Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009;15:232–9.
- 36 Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009;15:220–31.
- 37 Hoff P, Clarke S, Cunningham D, et al. A three-arm phase III randomized trial of FOLFOX-4 *vs.* FOLFOX-4 plus bevacizumab *vs.* XELOX plus bevacizumab in the adjuvant treatment of patients with stage III or high-risk stage II colon cancer: results of the interim safety analysis of the AVANT trial. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:324.
- 38 [http://www.roche.com/investors/ir\\_update/inv-update-2010-09-18b.html](http://www.roche.com/investors/ir_update/inv-update-2010-09-18b.html).
- 39 Lièvre A, Bacher JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374–9.
- 40 Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17.
- 41 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;27:663–71.
- 42 Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent *versus* continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011, Jun 3. [Epub ahead of print].
- 43 Alberts SR, Sargent DJ, Smyrck TC, et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab in KRAS wild-type patients with resected stage III colon cancer: results from NCCTG intergroup phase III trial NO147. *J Clin Oncol* 2010;28:18S:959s.
- 44 Goldberg RM, Sargent DJ, Thibodeau N, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab in patients with KRAS mutant resected stage III colon cancer: NCCTG intergroup phase III trial NO147. *J Clin Oncol* 2010;28:15S:262s.
- 45 Bacher JB, Laurent-Puig P, de Gramont A, André T. Microsatellite status and adjuvant chemotherapy in patients with stage II colon cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* In press.

- 46 Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-5.
- 47 Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-12.
- 48 Roth AD, Tejpar S, Yan P, et al. Molecular markers in colon cancer have a stage specific prognostic value. Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:15S:4002.
- 49 Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-74.
- 50 Watanabe T, WU TT, Catalan PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1196-206.
- 51 Zaan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol* 2010;21:772-80.
- 52 Gangadhar T, Schilsky R. Molecular markers to individualize adjuvant therapy for colon cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:318-25.
- 53 Deschoolmeester V, Baay M, Specenier O, Lardon F, Vermorken JB. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy. *Oncologist* 2010;15:699-731.
- 54 Pallante PL, Terracciano L, Carafa V, et al. The loss of the CBX7 gene expression represents an adverse prognostic marker for survival of colon carcinoma patients. *Eur J Cancer* 2010;46:2304-13.
- 55 Kerr D, Gray R, Quirke P, et al. A quantitative multi-gene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: selection of the genes in 4 large studies and results of the independent, prospectively-designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 2009;27:15S:4000.
- 56 Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont A. Biomarkers and surrogate end points: the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:309-17.
- 57 <http://data.un.org/Data.aspx?dGenderStat&finID%3A36>.
- 58 Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4085-91.
- 59 Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in 12500 patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2009;27:15S:4010.
- 60 Tournigand C, André T, Bacher JB, et al. FOLFOX4 as adjuvant therapy in elderly patients with colon cancer: subgroup analysis of the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2010;28:15S:266s.
- 61 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- 62 de Gramont A, Van Cutsem E. Investigating the potential of bevacizumab in other indications: metastatic renal cell, non-small cell lung, pancreatic and breast cancer. *Oncology* 2005;69 suppl 3:46-56.
- 63 Wheeler DL, Huang S, Kruser TJ, et al. Mechanisms of acquired resistance to cetuximab: role of HER (ErbB) family members. *Oncogene* 2008;27:3944-56.
- 64 Jain A, Penuel E, Mink S, et al. HER kinase axis receptor dimer partner switching occurs in response to EGFR tyrosine kinase inhibition despite failure to block cellular proliferation. *Cancer Res* 2010;70:1989-99.
- 65 Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8:592-603.
- 66 Loges S, Mazzone M, Hohensinner P, Carmeliet P. Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: anti-angiogenesis revisited. *Cancer Cell* 2009;15:167-70.
- 67 Cacheux W, Boissier T, Staudacher L, et al. Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. *Ann Oncol* 2008;19:1659-61.
- 68 Rasheed ZA, Rubin EH. Mechanisms of resistance to topoisomerase I-targeting drugs. *Oncogene* 2003;22:7296-304.
- 69 Sinicrope FA, Rego RL, Foster NR, et al. Proapoptotic Bad and Bid protein expression predict survival in stage II and III colon cancers. *Clin Cancer Res* 2008;14:4128-33.
- 70 Watanabe T. Ongoing colorectal cancer adjuvant trials in Japan. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2010;6:168-174.
- 71 Amit I, Wides R, Yarden Y. Evolvable signaling networks of receptor tyrosine kinases: relevance of robustness to malignancy and to cancer therapy. *Mol Syst Biol* 2007;3:151.
- 72 Sargent DJ, Patiyl S, Yothers G, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT group. *J Clin Oncol* 2007;25:4569-74.
- 73 <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>.
- 74 Love N, Bylynd C, Meropol NJ, et al. How well do we communicate with patients concerning adjuvant systemic therapy? A survey of 150 colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007;25:18S:168s.

## KOMENTARZ



*Prof. dr hab. med.  
Maciej Krzakowski  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej,  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Warszawa*

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych, rozpoznawanym rocznie u ponad miliona osób na świecie, a w Polsce ostatnio u niemal 15 tysięcy osób.<sup>1,2</sup> Liczba zgonów z powodu raka jelita grubego sięga rocznie na świecie niemal 600 000 chorych, w Polsce zaś przekracza 10 000.<sup>1,2</sup> Rak jelita grubego wyróżnia się w Polsce dużą dynamiką wzrostu zachorowalności i umieralności, zwłaszcza wśród mężczyzn.<sup>2</sup> Rokowanie chorych dotkniętych tym nowotworem jest w Polsce gorsze niż w krajach Europy Zachodniej oraz w Stanach Zjednoczonych (wskaźniki 5-let-

nego przeżycia mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio około 43 i 44%).

Rokowanie chorych na raka jelita grubego, umiejscowionego zarówno w okrężnicy, jak i w odbytnicy, warunkuje szereg czynników zależnych od nowotworu (stopień zaawansowania, stopień złośliwości histologicznej, charakterystyka molekularna) lub od chorego (stan sprawności, choroby współistniejące), a także prawidłowość postępowania, zwłaszcza skojarzonego leczenia miejscowego i systemowego. Zależność między prawidłowością pierwotnego leczenia a rokowaniem dotyczy zarówno raka okrężnicy, jak i raka odbytnicy. Ryzyko nawrotu raka okrężnicy po pierwotnym leczeniu chirurgicznym można znacząco zmniejszyć dzięki zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii po operacji, a bezwzględne korzyści są porównywalne z uzyskiwanymi w raku piersi. Stosowanie takiej chemioterapii jest uzasadnione u wszystkich chorych na nowotwór w III stopniu zaawansowania według klasyfikacji TNM, a także u niektórych chorych na raka w II stopniu zaawansowania.<sup>3</sup>

Przeglądowy artykuł, który omawia obecne możliwości oraz perspektywy uzupełniającego leczenia po operacji z powodu raka okrężnicy, koncentruje się na kontrowersjach dotyczących wykorzystania metod postępowania systemowego u chorych na nowotwór w III stopniu zaawansowania. Najważniejszą część opracowania stanowią rozważania na temat czynników predykcyjnych, które mogłyby uzupełnić czynniki dotychczas wykorzystywane w kwalifikowaniu chorych do leczenia. Identyfikacja takich czynników jest istotna z uwagi na niedostateczną wartość kryteriów systemu TNM w decydowaniu o zastosowaniu leczenia uzupełniającego po operacji z powodu raka okrężnicy.

Przykładem nowego czynnika predykcyjnego może być ocena stabilności mikrosatelitarnej. U chorych z wysokim stopniem niestabilności mikrosatelitarnej korzyści wynikające z zastosowania po operacji chemioterapii opartej na fluoropirymidynach mogą być znikome, a leczenie to może niekorzystnie wpłynąć na rokowanie.<sup>4</sup> Innym przykładem tworzenia modeli predykcyjnych jest wykorzystanie analiz ekspresji genów w celu identyfikacji sygnatur, które określałyby ryzyko nawrotu raka okrężnicy i prawdopodobieństwo odniesienia korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii po operacji.<sup>5</sup> Zachęcające wyniki badań przeprowadzonych z użyciem wymienionych i innych opisanych w artykule metod optymalizujących skuteczność chemioterapii po operacji z powodu raka okrężnicy wymagają potwierdzenia w badaniach prospektywnych. Identyfikacja biomarkerów predykcyjnych jest również niezwykle ważnym czynnikiem w badaniach nad wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie w ramach postępowania uzupełniającego operację, ponieważ dotychczasowe próby kliniczne nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Poszukiwanie takich czynników, pozwalających przewidzieć sku-

teczność leków tej grupy, ma szczególne znaczenie wobec ich znanej aktywności w leczeniu chorych na zaawansowane raki okrężnicy, co nie znalazło potwierdzenia w leczeniu uzupełniającym operację.

Niemniej jednak istotnym elementem jest określenie czynników, które pozwolą w przyszłości na prognozowanie toksyczności (w tym neurotoksyczności i mielotoksyczności) oraz wskazanie podgrup chorych w podeszłym wieku, którzy mogliby odnieść korzyść dzięki zastosowaniu leczenia uzupełniającego po operacji (obecnie średni wiek chorych w chwili ustalenia rozpoznania raka okrężnicy to około 70 lat).

Omawiany artykuł powinien stanowić bardzo wartościowe uzupełnienie wiedzy na temat współczesnego postępowania we wczesnym raku okrężnicy. Wskazano w nim kierunki dalszych badań oraz podjęto próbę obiektywnego wyjaśnienia niepowodzeń części spośród dotychczasowych badań poświęconych leczeniu uzupełniającemu chorych operowanych z powodu raka okrężnicy.

#### PIŚMIENNICTWO

- 1 Jemal A, Siegel E, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225-249.
- 2 Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie 2010.
- 3 Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20(supl 4):49-50.
- 4 Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer – the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:153-162.
- 5 O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28:3937-3944.

#### ciąg dalszy ze str. 76

100 Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.

101 Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091-7.

102 Fata F, Mirza A, Craig G, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with

colon carcinoma: a 10-year experience of the Geisinger Medical Center. *Cancer* 2002;94:1931-8.

103 Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989;7:1447-56.

104 Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer:

improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85:1437-43.

105 Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994;106:899-906.

106 Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol* 2005;44:904-12.