

Problemy w leczeniu chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania

Efrat Dotan, Steven J. Cohen

Semin Oncol 2011, 38: 511-520.

Dr Dotan,
Department of Medical
Oncology,
Fox Chase Cancer Center,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Dr Cohen,
Department of Medical
Oncology,
Fox Chase Cancer Center,
Filadelfia, PA,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Efrat Dotan, MD,
333 Cottman Ave,
Philadelphia, PA 19111,
USA;
e-mail: efrat.dotan@fccc.edu

U około jednej trzeciej chorych, u których rozpoznano raka okrężnicy we wczesnym stopniu zaawansowania, występują przerzuty w węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania klinicznego), a u około jednej czwartej naciekanie całej grubości ściany jelita grubego bez zajęcia węzłów chłonnych (II stopień zaawansowania). Planowanym celem działania chemioterapii adiuwantowej, stosowanej z zamiarem poprawienia przeżycia bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS) i przeżycia całkowitego (overall survival, OS) są mikroprzerzuty. Udowodniono, że chemioterapia adiuwantowa przynosi korzyść chorym na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, natomiast jej znaczenie w raku w II stopniu zaawansowania nie zostało jednoznacznie określone. Wiąże się to prawdopodobnie z uzyskiwaniem lepszych wyników leczenia w tej grupie chorych oraz trudnościami w przeprowadzeniu badań cechujących się wystarczającą mocą, które mogłyby potwierdzić korzyści terapeutyczne. Ostatnie doświadczenia sugerują również możliwość występowania różnic molekularnych między rakami okrężnicy w II i III stopniu zaawansowania oraz w grupie raków w II stopniu zaawansowania. W celu określenia grup chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania obciążonych dużym ryzykiem nawrotu nowotworu, którzy mogliby odnieść większą korzyść z zastosowania chemioterapii adiuwantowej, wykorzystuje się uznane histokliniczne czynniki rokownicze. Czynnikiem zwiększającym ryzyko są wyższy stopień zaawansowania miejscowego (T4 vs T3), niedoszczętne usunięcie węzłów chłonnych, zajęcie naczyń chłonnych i krwionośnych, niedrożność lub perforacja jelita oraz słabe zróżnicowanie nowotworu. U większości chorych nieobciążonych żadnym z wymienionych czynników, u których rozpoznano raka w II stopniu zaawansowania, ryzyko nawrotu jest przeciętne, a korzystny wpływ chemioterapii adiuwantowej nie został

udowodniony. Dzięki coraz lepszemu poznaniu zaburzeń molekularnych charakterystycznych dla raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania określono markery biologiczne, które mogą zmienić dotychczasowe zasady postępowania i usprawnić ocenę ryzyka oraz wybór metody leczenia tej grupy chorych. Ocena niestabilności mikrosatelitarnej (microsatellite instability, MSI), będącej markerem skuteczności mechanizmów naprawy błędnie sparowanych nukleotydów DNA (mismatch repair, MMR), wydaje się przydatna w stratyfikacji ryzyka wśród chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania. Przeżycie całkowite chorych na raki z wyższym stopniem MSI okazało się dłuższe, przy czym odnoszą oni ograniczoną korzyść z zastosowania chemioterapii opartej na 5-fluorouracylu (5-FU). Dokładne określenie najważniejszego wykorzystania tego, a także innych markerów, w rutynowej praktyce klinicznej wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

W kilku badaniach wykazano korzyści wynikające z adiuwantowego leczenia chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania przy użyciu schematów złożonych z 5-fluorouracylu (5-FU), podawanego we wlewie ciągłym lub wstrzyknięciu dożylnym, oraz oksaliplatyny (program FOLFOX). Obserwowano poprawę odsetków przeżycia bez objawów nowotworu (DFS) do niemal 75%.¹⁻⁷ Natomiast w grupie chorych na raka w II stopniu zaawansowania obciążonych przeciętnym ryzykiem nawrotu nowotworu, u których wyłączenie operacji stwarza szansę na wyleczenie w 70-80% przypadków, korzyści związane z zastosowaniem chemioterapii adiuwantowej budzą kontrowersje.^{8,9} Na podstawie oceny tradycyjnych patologicznych czynników ryzyka, wśród chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania można wyłonić podgrupę, w której ryzyko nawrotu nowotworu jest zbliżone do obserwowanego w raku w III stopniu zaawansowania. Nowe markery molekularne pozwalają dokładniej określić podgrupę chorych na raka w II stopniu zaawansowania, którym leczenie adiuwantowe może przynieść rzeczywistą korzyść. Rozważając znaczenie chemioterapii adiuwantowej u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania, należy uwzględnić zarówno markery rokownicze, jak i predykcyjne. Markery rokownicze pozwalają przewidzieć przeżycie niezależnie od skutków leczenia, natomiast czynniki predykcyjne przewidują korzyści wynikające bezpośrednio z zastosowania określonej metody leczenia. U chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania dobrze poznano przydatność czynników rokowniczych, niewiele natomiast wiadomo o czynnikach predykcyjnych.

MARKERY PATOLOGICZNE

Stopień zaawansowania nowotworu

Siądme wydanie zaleceń American Joint Committee of Cancer (AJCC) klasyfikuje raki okrężnicy w II stopniu zaawansowania jako guzy T3 naciekające błonę mięśniową okrężnicy lub tkanki przylegające do okrężnicy albo guzy T4 naciekające sąsiednie narządy.¹⁰ Wśród przypadków zaawansowania miejscowego T4 wyróżnia się stopnie T4a (naciekanie otrzewnej trzewnej) i T4b (naciekanie innych narządów lub struktur). Analiza bazy danych Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) potwierdza słuszność wprowadzenia poprawek do określania stopnia zaawansowania nowotworu, wskazuje bowiem na znamienne różnice we względnych odsetkach 5-letniego przeżycia między chorymi na raka T3 a chorymi na raka T4 w II stopniu zaawansowania (T3N0 87,5±0,4%, T4N0 71,5±0,8%)

oraz między chorymi na raka T4a a chorymi na raka T4b (T4a 79,6±1%, T4b 58,4±1,3%).¹¹

Znaczenie rokownicze stopnia zaawansowania guza pierwotnego (T) wykazano dzięki łącznej analizie ponad 3000 chorych na raka w stopniu zaawansowania II lub III, poddanych wyłącznie operacji lub operacji z chemioterapią adiuwantową opartą na 5-FU.¹² Jednoczynnikowa analiza oceniająca wpływ czynników rokowniczych na DFS wykazała zależność między rozległym naciekaniem nowotworu a pogorszeniem przeżycia (iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 1,21 dla T3 i 1,81 dla T4).

Wyniki przeprowadzonych wcześniej badań retrospektywnych sugerowały potencjalne znaczenie adiuwantowego napromieniania wiązkami zewnętrznymi u chorych na raka w stopniu zaawansowania T4 z przerzutami do węzłów chłonnych lub naciekaniem otaczających tkanek.¹³⁻¹⁶ Willett i wsp. stwierdzili poprawę wyleczalności miejscowej i przeżycia bez nawrotu nowotworu (recurrence-free survival, RFS) wśród chorych na raka w stopniu zaawansowania T4 poddanych uzupełniającej radioterapii.¹⁷ Opierając się na tych wynikach przeprowadzono badanie Intergroup 0130 oceniające przydatność uzupełniającego napromieniania (45-50,4 Gy) zastosowanego po adiuwantowej chemioterapii 5-FU u chorych na raka w stopniu zaawansowania T4 lub T3 z przerzutami w węzłach chłonnych.¹⁸ Badanie to zakończono wprawdzie przedwcześnie z powodu zbyt powolnego naboru uczestników, uzyskane wyniki mogą jednak świadczyć, że włączenie radioterapii do schematu leczenia uzupełniającego nasila jego toksyczność bez wpływu na DFS oraz przeżycie całkowite (OS). Chociaż moc tego badania była zbyt mała dla wykrycia znamienych różnic, nie zaleca się rutynowego stosowania radioterapii. Napromienianie może natomiast odgrywać rolę w leczeniu wybranych chorych na raka w stopniu zaawansowania T4 z naciekaniem struktur nieruchomych, takich jak ściana boczna miednicy.

Usunięcie węzłów chłonnych

Innym cennym czynnikiem rokowniczym jest liczba węzłów chłonnych usuniętych podczas operacji radykalnej. Intergroup 0089 było dużym randomizowanym badaniem z grupą kontrolną porównującym trzy różne schematy chemioterapii opartej na 5-FU u chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania. Analiza wtórna wykazała wyraźny wpływ rokowniczy usunięcia większej liczby węzłów chłonnych, zwłaszcza wśród chorych na raka w II stopniu zaawansowania.^{19,20} W grupie chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych OS i przeżycie swoiste dla nowotworu (cancer-specific survival, CSS) ulegały poprawie wraz ze zwiększaniem się liczby usuniętych węzłów chłonnych (odpowiednio

$p=0,005$ i $p=0,007$). Analiza bazy danych SEER ujawniła wyraźną korelację między zwiększoną liczbą ocenianych patomorfologicznie węzłów chłonnych a poprawą przeżycia, zwłaszcza wśród chorych na raka w stopniu zaawansowania T3. Wyniki tych badań przyczyniły się do uznania, że właściwa ocena rzeczywistego stopnia zaawansowania raka okrężnicy wymaga usunięcia i oceny co najmniej 12 węzłów chłonnych.^{5,19,21-26} Bilimoria i wsp. oceniali odsetek właściwie przeprowadzonych limfadenektomii u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania.²⁷ Stwierdzili, że więcej węzłów chłonnych usuwano podczas prawostronnej niż lewostronnej hemikolektomii, a także w ośrodkach, w których wykonywano wiele tego typu operacji. Wyniki przeprowadzonej niedawno analizy potwierdziły większy odsetek prawidłowo wykonanych limfadenektomii w ośrodkach objętych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w porównaniu do danych SEER (92 vs 58%).²⁸ Lepsze uświadomienie sobie znaczenia tego czynnika rokowniczego przez chirurgów i patomorfologów może zwiększyć jego przydatność. Zespół, do którego należą autorzy niniejszego artykułu, wykazał, że podjęcie inicjatywy edukacyjnej wśród lekarzy tych specjalności przyczyniło się do zwiększenia liczby usuwanych węzłów chłonnych.²⁹

Inne cechy patologiczne zwiększające ryzyko

Do kolejnych czynników patologicznych zwiększających ryzyko nawrotu raka w II stopniu zaawansowania należą zajęcie naczyń chłonnych lub krwionośnych, słabe zróżnicowanie nowotworu oraz występowanie niedrożności lub perforacji jelita w chwili rozpoznania.^{12,30-32} Znaczenie rokownicze większości tych czynników analizowano w połączonych grupach chorych na raka w II oraz III stopniu zaawansowania. Gill i wsp. uznali stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu (wysoki vs niski) za niezależny czynnik pogarszający DFS (HR 1,34, $p=0,0017$).¹² Trzeba dodać, że fenotyp nowotworów cechujących się znaczną niestabilnością mikrosatelitarną (MSI) często wskazuje na ich dobre zróżnicowanie, co sprawia, że takie przypadki powinny być traktowane jako obciążone małym ryzykiem.

Znaczenie rokownicze niedrożności jelita stwierdzono w łącznej analizie ponad 1000 chorych uczestniczących w dwóch badaniach National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP).³² Rozpoznanie niedrożności skutkowało skróceniem DFS chorych ($p=0,0007$). Niedrożność występowała najczęściej w obrębie okrężnicy zstępującej (21%). Wpływ rokowniczy utrzymywał się po uwzględnieniu takich czynników, jak zajęcie węzłów chłonnych, wiek, płeć oraz umiejscowienie nowotworu.

Zajęcie naczyń chłonnych lub krwionośnych korelowało z częstszym występowaniem przerzutów w węzłach chłonnych i wątrobie. Z tego powodu uznano je za czynnik zwiększający ryzyko nawrotu u chorych na raka w II stopniu zaawansowania.³³⁻³⁷ Ouchi i wsp. opisali różnice w częstości zajęcia naczyń w preparatach tkankowych zależnie od rozpoznania raka we wczesnym stopniu zaawansowania oraz nowotworów z metachronicznymi lub synchronicznymi przerzutami do wątroby (odpowiednio 15,4, 75 lub 89,5%, $p < 0,001$).³⁴ Po barwieniu cytokeratyną Wasif i wsp. rozpoznali utajone przerzuty w węzłach chłonnych u 23,4% chorych na raka okrężnicy we wczesnym stopniu zaawansowania, co korelowało z wysokim stopniem złośliwości nowotworu ($p=0,022$) i naciekaniem naczyń chłonnych lub krwionośnych ($p < 0,001$).³⁸ We wszystkich tych badaniach zwrócono uwagę na ryzyko rozwoju przerzutów w węzłach chłonnych i narządach odległych u chorych z komórkami nowotworowymi stwierdzanymi w świetle naczyń chłonnych lub krwionośnych. W tych przypadkach należy rozważyć leczenie adiuwantowe.

Oceniane tradycyjnie czynniki, takie jak stopień zaawansowania guza pierwotnego T4, występowanie niedrożności lub perforacji jelita, wysoki stopień złośliwości nowotworu i zajęcie naczyń chłonnych lub krwionośnych, są uznawane za niekorzystne czynniki rokownicze. Nie pozwalają one jednak przewidzieć potencjalnie korzystnego wpływu chemioterapii. Informacji zarówno rokowniczych, jak i przepowiadających dostarczają natomiast markery molekularne.

MARKERY MOLEKULARNE

Coraz lepsze zrozumienie biologii raka jelita grubego przyczyniło się do wyłonienia potencjalnych markerów molekularnych pozwalających na stratyfikację ryzyka u chorych na raka okrężnicy we wczesnym stopniu zaawansowania. Może ona być przydatna zwłaszcza u chorych na raka w II stopniu zaawansowania, u których rozważa się wdrożenie chemioterapii adiuwantowej. Badania immunohistochemiczne lub analizy ekspresji genów są jednak kosztowne. Zasadnicze znaczenie ma również potwierdzenie wiarygodności markerów i ustalenie ich wartości progowych.

Niestabilność mikrosatelitarna

Mikrosatelity to krótkie tandemowe powtórzenia sekwencji DNA występujące w całym genomie. Są bardzo podatne na błędy w replikacji DNA, zwłaszcza przy współistnieniu zaburzeń w mechanizmie naprawy błędnie sparowanych nukleotydów DNA (MMR). Stabilność mikrosatelitarna może być zatem markerem zastępczym

prawidłowo przebiegającej MMR. W raku jelita grubego mutacje w białkach uczestniczących w MMR bardzo często korelują z MSI. Dziedziczne mutacje linii zarodkowej w genach systemu MMR oraz występowanie MSI stwierdza się u około 50% chorych, których dane z wywiadu rodzinnego spełniają kryteria amsterdamskie.³⁹⁻⁴⁵ Zaburzenia te są najczęściej następstwem mutacji w genach *MLH1*, *MSH2* lub *MSH6*, których produkty uczestniczą w MMR.^{42,44,46,37} Utratę ekspresji genu *MLH1*, związaną z metylacją promotora tego genu, wykazano także w 15% sporadycznych raków okrężnicy.^{48,49}

W zależności od odsetka nieprawidłowych regionów mikrosatelitarnych nowotwory klasyfikuje się jako cechujące się wysokim stopniem MSI (MSI-high, MSI-H, >30-40%), niskim stopniem MSI (MSI-low, MSI-L, <30-40%) lub stabilnymi mikrosatelitami (microsatellite stable, MSS, bez zaburzeń).⁵⁰ Stan MSI-H występuje w 22% raków okrężnicy w II stopniu zaawansowania i 12% raków w III stopniu zaawansowania, a chorzy na takie nowotwory są młodsi, stopień zaawansowania ogniska pierwotnego (T) jest u nich wyższy, stopień zaawansowania nowotworu w węzłach chłonnych (N) jest niższy, guz częściej dotyczy prawej części okrężnicy i jest słabiej zróżnicowany histologicznie.⁵⁰⁻⁵³ Badania MSI jako markera MMR można prowadzić na poziomie genu (złoty standard) lub na poziomie białka, posługując się technikami immunohistochemicznymi (immunohistochemia, IHC). Analiza na poziomie białka zwykle ma na celu oznaczanie białek, w których zaburzenia występują najczęściej, tj. hMLH1 i hMSH2. Ze względu na niewielki koszt i szybkie uzyskiwanie wyników IHC jest zalecanym wstępnym testem przesiewowym.^{52,54-56}

Gryfe i wsp. jako pierwsi wykazali lepsze rokowanie chorych na nowotwory cechujące się MSI-H.⁴⁰ Następnie Ribic i wsp. opisali poprawę 5-letniego przeżycia chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania i MSI-H w porównaniu z obserwowanym wśród chorych na raki MSS-L/MSS (HR zgonem 0,31, $p=0,004$).⁵⁷ W analizie wieloczynnikowej stwierdzono lepsze OS chorych na nowotwory MSI-H (HR zgonem 0,61, $p=0,03$). Podobne wyniki opisano później, po łącznym przeanalizowaniu ponad 7000 przypadków raka okrężnicy we wczesnym stopniu zaawansowania u chorych leczonych adiuwantowo 5-FU (HR OS 0,65).⁵⁸ Obserwowany korzystny wpływ na przeżycie był podobny wśród chorych na raka w II i III stopniu zaawansowania, niezależnie od zastosowanego leczenia. Dane pochodzące z badań Pan-European Trials in Adjuvant Colon Cancer (PETACC III), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40993 i Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) 60-00 również świadczą o poprawie RFS i OS wśród chorych na raki MSI-H w porównaniu z uzyskanymi wśród chorych na raki MSS (HR OS 0,45, $p=0,0003$). Analiza pod-

grup ujawniła silniejszy wpływ wśród chorych na raka w II stopniu zaawansowania (RFS: HR 0,26, $p=0,004$, OS: HR 0,153, $p=0,009$) niż u chorych na raka w III stopniu zaawansowania (RFS: HR 0,69, $p=0,06$, OS: HR 0,674, $p=0,09$).^{51,59} Również inni autorzy opisywali podobne spostrzeżenia świadczące o uzyskiwaniu lepszych wyników leczenia wśród chorych na nowotwory cechujące się MSI-H, niezależnie od oceny innych markerów patologicznych.^{40,57,60}

Chociaż wyniki leczenia chorych na raka w II stopniu zaawansowania z MSI-H są korzystniejsze, rola MSI jako markera przepowiadającego nie została w pełni wyjaśniona. Popat i wsp. nie wykazali korzystnego wpływu adiuwantowego stosowania 5-FU u chorych na nowotwory cechujące się MSI-H (HR OS 1,24).⁵⁸ Analiza, którą przeprowadzili Ribic i wsp., ujawniła, że chorzy na raka MSI-H nie odnieśli korzyści z adiuwantowego leczenia 5-FU (HR zgonem 2,17, $p=0,10$), natomiast obserwowano je u chorych na raka MSI-L lub MSS (HR zgonem 0,69, $p=0,02$). Również Sargent i wsp. opisali korzystny wpływ adiuwantowego zastosowania 5-FU na DFS i OS u chorych z zachowaną MMR (OS: HR 0,69, $p=0,047$, DFS: HR 0,59, $p=0,004$), którego nie obserwowano jednak u chorych z zaburzeniami MMR (OS: HR 1,26, $p=0,68$, DFS: HR 1,41, $p=0,53$). Wyniki te uzyskano na podstawie łącznej analizy 341 przypadków pochodzących z badań prowadzonych w wielu ośrodkach.⁶¹ Badania przeprowadzone na modelach *in vitro* również wykazały oporność wycinków tkankowych nowotworów MSI-H na 5-FU.^{62,63} Z kolei retrospektywna analiza badań NSABP nie ujawniła żadnej interakcji między stanem MSI a korzystnym wpływem chemioterapii adiuwantowej, co sugeruje, że wyniki leczenia bardziej zależą od biologii nowotworu niż od leczenia.⁶⁴ W grupie chorych na raka w III stopniu zaawansowania oceniano też przydatność stanu MSI jako czynnika przepowiadającego odpowiedź na adiuwantowe leczenie irynotekaniem, uzyskano jednak sprzeczne wyniki.^{51,65}

Podsumowując, stan MSI może znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej jako narzędzie pozwalające wyłonić podgrupę chorych na raka w II stopniu zaawansowania o lepszym rokowaniu. Ostatnio zakończono badanie Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 5202, którego celem była prospektywna ocena wiarygodności MSI jako markera rokowniczego (ryc. 1). U chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania oceniano stan MSI oraz utratę heterozygotyczności (loss of heterozygosity, LOH) chromosomu 18q (patrz niżej), po czym klasyfikowano ich jako grupę obciążoną małym lub dużym ryzykiem. Chorych obciążonych dużym ryzykiem przydzielano losowo do grupy otrzymującej wyłącznie FOLFOX lub do grupy leczonej FOLFOX w skojarzeniu z bewacyzumabem, natomiast chorych obciążonych

małym ryzykiem obserwowano. Taki projekt badania ogranicza wprawdzie możliwość oceny MSI jako czynnika przepowiadającego, pozwala jednak ocenić wpływ MSI-H na rokowanie. W opublikowanych ostatnio doniesieniach nie stwierdzono korzyści wynikających z dodania bewacyzumabu do schematu FOLFOX w leczeniu adiuwantowym, co przyczyniło się do przedwczesnego zakończenia badania ECOG 5202.⁶⁶⁻⁶⁹ Ostatnio uaktualniono wytyczne NCCN, uwzględniając przepowiadający wpływ stanu MSI. Zalecono w nich badanie MSI jedynie w tych chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania, u których rozważa się leczenie wyłącznie fluoropirymidyną.⁵ Na tej podstawie chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania, cechującego się MSI-H i nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, można byłoby zaliczyć do grupy obciążonej małym ryzykiem i kwalifikować do obserwacji zamiast adiuwantowej chemioterapii. Chorzy na raki z MSI-H obciążeni tradycyjnymi niekorzystnymi czynnikami patologicznymi (np. zajęciem naczyń chłonnych lub krwionośnych) tworzą podgrupę, w której dobór leczenia jest trudny, nie ustalono bowiem jednoznacznych zasad postępowania.

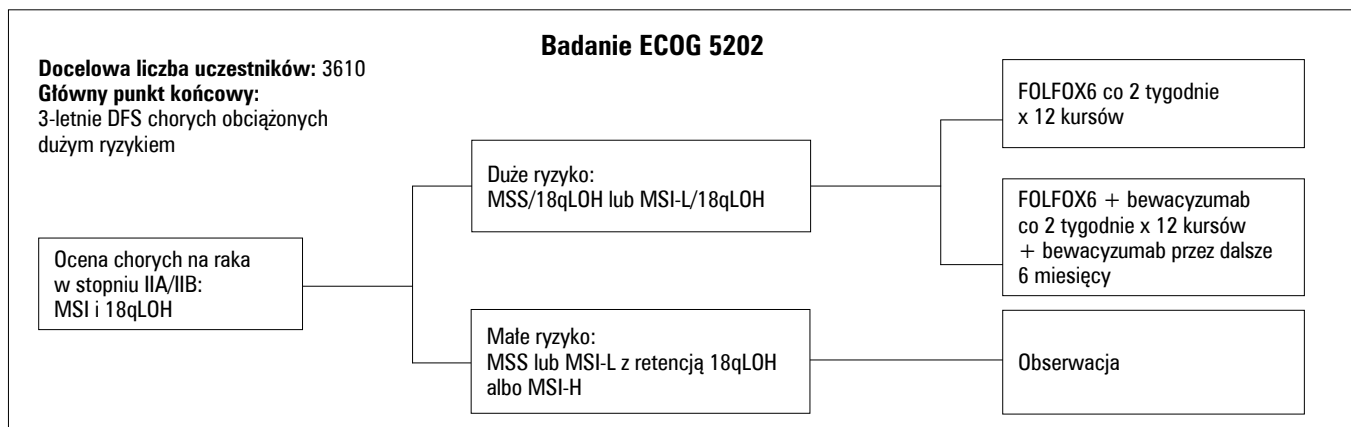
18qLOH

Kolejną cechą molekularną, na podstawie której można stratyfikować chorych na raka okrężnicy we wczesnym stopniu zaawansowania, jest LOH chromosomu 18q. Loci 18q zawiera kilka genów odgrywających rolę w apoptozie i procesie nowotworzenia, których ekspresja może być zależna od LOH. Należą do nich *DCC* (deleted in colon cancer), *Smad4*, *Smad2* i *Smad7*.^{50,59,70-72} Watanabe i wsp. potwierdzili wystę-

powanie 18qLOH w 49% wycinków tkankowych raka jelita grubego w II lub III stopnia zaawansowania, pochodzących od chorych obciążonych dużym ryzykiem. Obserwowano wśród nich znamienne zmniejszenie odsetka DFS i OS w porównaniu z chorymi z prawidłowym chromosomem 18q (DFS 44 vs 64%, $p=0,002$, OS 50 vs 69%, $p=0,005$).⁷⁰ U chorych na raki cechujące się MSS występowaniu 18qLOH towarzyszyło najgorsze rokowanie. Jen i wsp. również stwierdzili, że 5-letnie przeżycie chorych na raka w II lub III stopniu zaawansowania było gorsze, jeśli obserwowano 18qLOH niż wówczas, gdy chromosom 18 był prawidłowy (HR 2,83, $p=0,008$).⁷³ Podobnie niekorzystny wpływ 18qLOH na OS stwierdzono na podstawie obszernej metaanalizy 27 badań przeprowadzonych z udziałem ponad 2000 chorych na raka w stopniu zaawansowania I-IV (HR 2,0), a także w wielu innych badaniach.⁷³⁻⁸⁰

Przeprowadzona w badaniach PETACC 3/EORTC 40993/SAKK 60-00 analiza, uwzględniająca swoiście stopień zaawansowania nowotworu, wykazała, że 18qLOH ma większe znaczenie rokownicze u chorych na raka w II niż w III stopniu zaawansowania, co sugeruje, że *Smad4* może być niezależnym czynnikiem rokowniczym.⁵⁹ Częstość występowania zmian w chromosomie 18q u chorych na raka w II lub III stopniu zaawansowania wyniosła odpowiednio 63 i 70% ($p=0,04$). Alazzo-uzi i wsp. oceniali metodą IHC ekspresję *Smad4* oraz jego mutacje w wycinkach raka okrężnicy we wczesnym stopniu zaawansowania.⁸¹ Wśród chorych na nowotwory z silną ekspresją *Smad4* stwierdzono lepsze wyniki dotyczące OS ($p < 0,025$) i DFS ($p < 0,013$) niż u chorych na nowotwory ze słabo wyrażoną ekspresją tego genu. Słabej ekspresji *Smad4* w grupie chorych otrzymujących chemioterapię adiuwantową opartą na 5-FU

RYCINA 1



Schemat badania ECOG 5202.

MSI – niestabilność mikrosatelitarna, MSI-H – wysoki stopień MSI, MSI-L – niski stopień MSI, MSS – stabilne mikrosatelity, FOLFOX6 – 5-FU + leukoworyna + oksaliplatyna.

towarzyszyła również krótsza mediana czasu przeżycia (1,4 vs >9 lat).⁸² Podobne wyniki uzyskali Boulay i wsp. w niewielkiej grupie chorych, u których nadekspresji *Smad7* towarzyszyły gorsze wyniki leczenia (HR OS 2,1, $p=0,02$).⁸³

Niewiele jest wyników dotyczących przepowiadającej roli 18qLOH. Watanabe i wsp. przeanalizowali 460 przypadków chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania i obciążonych dużym ryzykiem chorych na raka w II stopniu zaawansowania, u których zastosowano chemioterapię adiuwantową opartą na 5-FU.⁷⁰ Brak grupy kontrolnej oraz niewielka liczba chorych na raka w II stopniu zaawansowania ograniczają jednak płynące z tego badania wnioski dotyczące wartości przepowiadającej. W Wielkiej Brytanii przeprowadzono badanie Adjuvant X-ray and 5-FU Infusion Study (AXIS), podczas którego chorych na raka okrężnicy we wczesnym stopniu zaawansowania przydzielono losowo do grupy lecznej adiuwantowo 5-FU, podawanym w postaci wlewu do żyły wrotnej, lub do grupy obserwowanej. Wycinki nowotworów tych chorych analizowano w kierunku 18qLOH.⁸⁴ Oceniano 18qLOH w dwóch loci: D18S61 i D18S851. Chorzy z LOH w obu loci lub w locus D18S61 odnieśli umiarkowaną korzyść z chemioterapii adiuwantowej, natomiast LOH w locus D18S851 nie wpływała na wynik leczenia.⁸⁴ Wyniki tego badania świadczą o konieczności lepszego poznania znaczenia 18qLOH w różnych loci.

Profilowanie ekspresji genów

Analizę profilu ekspresji genów po raz pierwszy wykorzystano w raku piersi. Na rynku jest dostępny test Oncotype DX (Genomic Health, CA, USA), służący jako narzędzie o znaczeniu przepowiadającym i rokowniczym u chorych na wczesnego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych i bez przerzutów w węzłach chłonnych.⁸⁵⁻⁸⁷ Wstępna analizę ekspresji genów w raku jelita przeprowadzili Wang i wsp., którzy badali transkrypty RNA u 74 chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania. Zidentyfikowali oni sygnaturę złożoną z 23 genów, charakteryzującą się 72-procentową czułością i 83-procentową swoistością w przewidywaniu nawrotu. Opracowano skalę, według której prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu w ciągu 3 lat było 13-krotnie większe u chorych obciążonych dużym ryzykiem niż u chorych obciążonych małym ryzykiem.⁸⁸ Barrier i wsp. opisali złożony z 30 genów zestaw rokowniczy dla raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania, którego czułość i swoistość w przewidywaniu nawrotu sięgają odpowiednio 85,1 i 67,5%.⁸⁹

Dokładniejszą ocenę tej metody przeprowadzili O'Connell i wsp., którzy przeanalizowali wycinki tkankowe 1851 raków okrężnicy w II lub III stopniu zaawan-

sowania, pochodzące od uczestników badań NSABP (C01, C02, C04, C06) leczonych w Cleveland Clinic.⁹⁰ Autorzy ci opracowali skalę ryzyka nawrotów klasyfikującą chorych do grup małego, pośredniego i dużego ryzyka, a także punktację umożliwiającą przewidywanie odpowiedzi na zastosowanie chemioterapii adiuwantowej 5-FU. W praktyce klinicznej taka ocena jest łatwiejsza, jeśli zamiast mrożonych wycinków wykorzystuje się preparaty tkankowe utrwalone w parafinie. Kerr i wsp. przeprowadzili niezależną ocenę przydatności klinicznej tej skali u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania uczestniczących w badaniu QUASAR (Quick and Simple and Reliable). Podczas tego badania chorych po przebytej resekcji jelita przydzielano losowo do grupy otrzymującej 5-FU lub do grupy obserwowanej. Punktacja w skali nawrotów okazała się silnym czynnikiem przepowiadającym ryzyko wznowy nowotworu ($p=0,004$), skrócenie DFS ($p=0,01$) i OS ($p=0,04$), z liniową korelacją między ryzykiem nawrotu a zwiększającą się punktacją.⁹¹ W analizie wieloczynnikowej skala nawrotów zachowała swoje znaczenie rokownicze ($p=0,008$). Innymi niezależnymi czynnikami rokowniczymi wyłonionymi w tej analizie okazały się stopień zaawansowania pierwotnego ogniska nowotworu (T) ($p=0,005$) oraz stan MSI ($p<0,001$). Z kolei na podstawie skali leczenia nie można było przewidzieć korzystnego wpływu zastosowania 5-FU ($p=0,19$). Opisywane prawdopodobieństwo nawrotu nowotworu po 3 latach wyniosło 12% wśród chorych znajdujących się według skali w grupie obciążonej małym ryzykiem, 18% w grupie obciążonej pośrednim ryzykiem i 22% w grupie obciążonej dużym ryzykiem. Ponieważ przytaczany w piśmiennictwie odsetek wyleczeń chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania wynosi najczęściej 70-80%, kliniczna przydatność skali nawrotów, według której odsetek wyleczeń sięga 78-88%, pozostaje niejasna. Ponadto, ponieważ stan MSI oraz stopień zaawansowania T okazały się niezależnymi czynnikami rokowniczymi, ocena taka może być bardziej przydatna u chorych, u których nie określono jednoznacznie cechy T i stanu MSI. Obecnie nie zaleca się rutynowego oznaczania profilu ekspresji genów.⁵

Guanylowa cyklaza C

Kolejnym badaniem markerem rokowniczym jest ekspresja guanylowej cyklazy C (GCC) w usuniętych węzłach chłonnych. GCC jest supresorem nowotworu, którego ekspresja jest obserwowana wybiórczo w prawidłowym nabłonku jelit, a w komórkach nowotworowych stwierdza się jego nadekspresję.⁹² Nieprawidłowa regulacja ekspresji GCC sprzyja nowotworzeniu. W przeprowadzonym niedawno badaniu przeanalizowano 257 preparatów tkankowych pochodzących od chorych

poddanych resekcji jelita z powodu raka okrężnicy z cechą N0. Występowanie mRNA GCC w węzłach chłonnych okazało się niezależnym ujemnym markerem rokowniczym (HR nawrotom 4,66, $p=0,04$, HR DFS 3,27, $p=0,03$).⁹³ W tym wstępnym badaniu ekspresję GCC stwierdzono jednak w większości usuniętych węzłów chłonnych, co pozostaje w sprzeczności ze znanym ryzykiem nawrotów nowotworu w tej populacji chorych. Rozstrzygnięcie tego zagadnienia wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

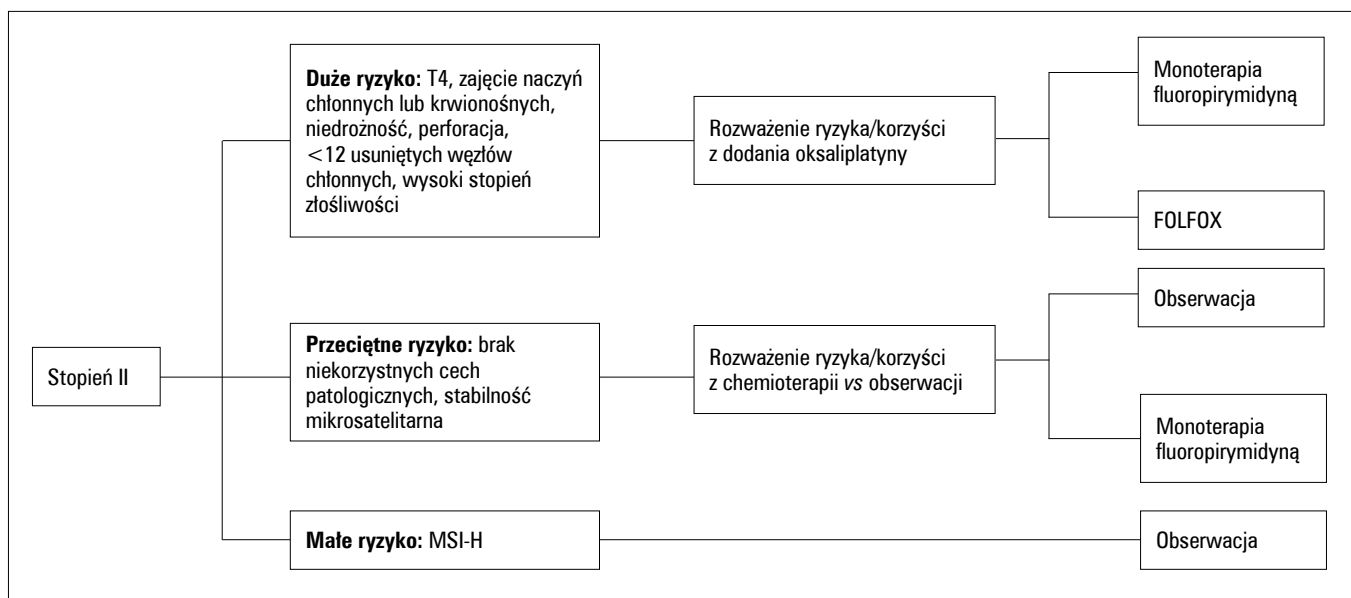
WYBÓR METODY LECZENIA CHORYCH NA RAKA OKRĘŻNICY W II STOPNIU ZAAWANSOWANIA – UWARUNKOWANIA PRAKTYCZNE

Dołączenie oksaliplatyny

Przydatność adiuwantowej chemioterapii u chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania jest dobrze znana, natomiast jej znaczenie u chorych na ten nowotwór w II stopniu zaawansowania pozostaje niejasne. Podczas Multicenter International Study of Oxaliplatin/5FU/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) wykazano poprawę DFS i OS u chorych na raka w III stopniu zaawansowania po zastosowaniu schematu FOLFOX w porównaniu z obserwowanymi po leczeniu wyłącznie 5-FU (HR DFS 0,80, $p=0,003$, HR OS 0,84, $p=0,046$). Uznano zatem schemat FOLFOX za standardową metodę adiuwantowego

leczenia chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania.⁴ Nie stwierdzono natomiast poprawy DFS ani OS w grupie 899 chorych na raka w II stopniu zaawansowania (HR DFS 0,84, $p=0,258$, HR OS 1,00, $p=0,986$). Po dołączeniu oksaliplatyny obserwowano tendencję do poprawy wyników leczenia wśród chorych na raka w II stopniu zaawansowania z cechą T4, z niedrożnością jelit, naciekaniem żył lub po usunięciu mniej niż 10 węzłów chłonnych (HR DFS 0,72, HR OS 0,91, $p=0,648$). Uaktualnienie po 6 latach danych uzyskanych w badaniu MOSAIC umożliwiło wyodrębnienie wśród chorych na raka w II stopniu zaawansowania podgrupy obciążonej dużym ryzykiem (T4 lub <12 usuniętych węzłów chłonnych, $n=503$) i podgrupy obciążonej małym ryzykiem ($n=396$). W grupie małego ryzyka nie stwierdzono korzyści z zastosowania schematu FOLFOX.⁹⁴ Wśród chorych obciążonych dużym ryzykiem HR dla nawrotu wyniósł 0,76 (95% przedział ufności [PU] 0,49-1,06), a dla OS 0,81 (95% PU 0,52-1,26). Podczas badania NSABP C-07 chorych na raka w II lub III stopniu zaawansowania przedzielono losowo do grupy otrzymującej we wstrzyknięciu dożylnym 5-FU/leukoworynę wyłącznie lub w połączeniu z oksaliplatyną. Podobnie jak w badaniu MOSAIC, dodanie oksaliplatyny przyniosło wyraźną korzyść chorym na raka w III stopniu zaawansowania, nie obserwowano jej natomiast wśród chorych na raka w II stopniu zaawansowania.⁷ Przytoczone dane jednoznacznie wskazują, że obciążeni przeciętnym ryzykiem chorzy na nowotwór w II stopniu zaawansowania (tj. niewykazujący żadnych

RYCINA 2



Algorytm leczenia chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania.

niekorzystnych cech) nie odnoszą dodatkowych korzyści z dołączenia oksaliplatyny do 5-FU. W grupie chorych na raka w II stopniu zaawansowania obciążonych dużym ryzykiem (ognisko pierwotne T4, perforacja jelita lub niedoszczętna limfadenektomia) jest uzasadnione rozważenie adiuwantowego leczenia schematem FOLFOX z uwagi na tendencje obserwowane w przedstawionych wyżej badaniach (ryc. 2).

Porównanie monoterapii fluoropirymidyną z brakiem leczenia

Możliwość poprawy wyników leczenia chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania, charakteryzujących się przeciętnym ryzykiem, dzięki zastosowaniu monoterapii fluoropirymidyną została udowodniona. QUASAR było największym badaniem oceniającym rolę leczenia adiuwantowego 5-FU w porównaniu z wyłączną obserwacją. Uczestniczyło w nim 2963 chorych na raka okrężnicy lub odbytnicy w II stopniu za-

awansowania (odpowiednio 71 i 29%). Adiuwantowe zastosowanie 5-FU zmniejszyło ryzyko pojawienia się nawrotu nowotworu w porównaniu z wyłączną obserwacją (ryzyko względne [relative risk, RR] dla raka okrężnicy 0,78, $p=0,004$, RR dla raka odbytnicy 0,68, $p=0,004$).⁹⁵ Ryzyko względne zgonu z jakiegokolwiek przyczyny zmniejszyło się w grupie chorych leczonych z powodu raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania (0,84, $p=0,046$), co przełożyło się na bezwzględną poprawę przeżycia o 3,6%. W innych badaniach oceniających przydatność leczenia opartego na 5-FU u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania uczestniczyły mniejsze grupy chorych, co osłabiło moc analizy statystycznej podgrup (tabela).^{4,5,11,82-84} Przeprowadzono zatem kilka metaanaliz.^{4,15,85,86} International Multicenter Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) objęła pięć randomizowanych badań klinicznych porównujących leczenie oparte na 5-FU z obserwacją.¹ Do analizy włączono 1016 chorych na raka w II stopniu zaawansowania, obserwowanych

TABELA

Duże badania prospektywne i metaanalizy oceniające leczenie adiuwantowe oparte na 5-FU u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania

Badanie	Liczba chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania	Leczenie	Nawrót	Przeżycie całkowite
Quasar ⁹⁵	2963	5-FU/leukoworyna, obserwacja	RR nawrotu w okrężnicy 0,78 ($p=0,004$)* RR nawrotu w odbytnicy 0,68 ($p=0,004$)*	RR zgonu z powodu raka okrężnicy 0,84 ($p=0,046$) RR zgonu z powodu raka odbytnicy 0,77 ($p=0,05$)
NCCTG (1989) ¹⁰³	36	Wyłącznie operacja (grupa kontrolna)	Kontrola vs lewamizol: $p=0,43$ Kontrola vs lewamizol + 5-FU: $p=0,26$	Kontrola vs lewamizol: $p=0,43$ Kontrola vs lewamizol + 5-FU: $p=0,26$
	35	Wyłącznie lewamizol		
	33	5-FU + lewamizol		
INT-0035 ⁸	159	Obserwacja	RR nawrotu 0,69 ($p=0,10$)	Różnica nieznamienne statystycznie
	159	5-FU + lewamizol		
NACCP (2001) ¹⁰⁴	235	Obserwacja	RFS 65%	OS 70%
	233	5-FU + lewamizol	RFS 71%	OS 78%
Francini i wsp. ¹⁰⁵	60	Obserwacja	DFS 77%	OS 86%
	59	5-FU + kwas foliowy	DFS 83%	OS 89%
Glimelius i wsp. ¹⁰⁶	1135	Obserwacja	Brak różnicy	Brak różnicy
		5-FU ± kwas foliowy ± lewamizol		
IMPACT B2 ¹¹	509	Obserwacja	EFS 73%	OS 80%
Przegląd bazy Cochrane ¹⁹⁶	507	5-FU + leukoworyna	EFS 76%	OS 82%
	8642	Obserwacja	RR nawrotu 0,83	RR 0,96
		Chemioterapia adiuwantowa		

*Osiągnięcie znamienności statystycznej, $p < 0,05$.

†Metaanalizy.

Skróty: RR – ryzyko względne, 5-FU – 5-fluorouracyl, RFS – przeżycie bez nawrotu nowotworu, EFS – przeżycie bez zdarzeń, OS – przeżycie całkowite.

w okresie, którego mediana wyniosła 5,75 roku. W porównaniu z grupą kontrolną w grupie chorych leczonych nie stwierdzono znamiennej poprawy przeżycia bez zdarzeń (event-free survival, EFS) (HR 0,83, 90% PU 0,72-1,07) ani OS (HR 0,86, 90% PU 0,68-1,07). W analizie Cochrane Collaboration uwzględniono 18 badań porównujących różne schematy chemioterapii adiuwantowej z obserwacją u ponad 8000 chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania. Zastosowanie leczenia uzupełniającego nie poprawiło przeżycia (HR 0,96, 95% PU 0,87-1,05), ale nieznacznie poprawiło DFS (HR 0,83, 95% PU 0,75-0,91).⁹⁶

Chorzy obciążeni przeciętnym ryzykiem

W grupie chorych nieobciążonych żadnym z patologicznych czynników ryzyka (takich jak guz T4, naciekanie naczyń chłonnych lub krwionośnych, niedrożność lub perforacja jelita albo usunięcie <12 węzłów chłonnych) właściwym postępowaniem jest monoterapia fluoropirymidyną albo obserwacja. Nie zaleca się podawania oksaliplatyny, ponieważ w tej populacji chorych nasila ona jedynie działania niepożądane leczenia, nie przynosząc korzyści.⁵ Korzystny wpływ monoterapii fluoropirymidyną na poprawę odsetka przeżycia w tej grupie chorych sięga najwyżej 5%. Wykrycie rzeczywistych różnic wymagałoby przeprowadzenia badania klinicznego z udziałem ponad 9000 chorych.⁹⁷ Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu leczenia należy rozważyć i omówić z chorym naturalny przebieg nowotworu, spodziewane przeżycie oraz potencjalne korzyści wynikające z chemioterapii adiuwantowej (ryc. 2).

Raki z MSI-H

Dotychczasowe dowody przemawiają przeciw stosowaniu chemioterapii adiuwantowej u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania cechującego się MSI-H i pozbawionego patologicznych cech ryzyka. Brakuje danych mówiących o roli leczenia schematem FOLFOX u tej grupy chorych, natomiast wyniki leczenia irynotekaniem są sprzeczne. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań. Zastosowanie leczenia adiuwantowego u chorych na raka w II stopniu zaawansowania, cechującego się MSI-H, przy występowaniu innych czynników ryzyka (np. zajęcia naczyń chłonnych i krwionośnych) pozostaje przedmiotem dyskusji.

Chorzy w podeszłym wieku

Mediana wieku chorych na raka okrężnicy wynosi wprawdzie 71 lat, ale udział chorych w podeszłym wieku w badaniach klinicznych jest niedostateczny.⁹⁸ Schrag i wsp. przeprowadzili łączną analizę danych zgromadzonych w bazie SEER dotyczących 3151 chorych

na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania, korzystających z Medicare i będących w wieku 65-75 lat.⁹ Między chorymi leczonymi i nieleczonymi nie obserwowano różnicy w przeżyciu 5-letnim (odpowiednio 78 i 75%). Analiza podgrup uczestników badania QUASAR przeprowadzona w zależności od wieku ujawniła, że około 20% z nich ($n=663$) miało co najmniej 70 lat. W tej podgrupie nie stwierdzono zmniejszenia częstości występowania nawrotów nowotworu po zastosowaniu chemioterapii adiuwantowej (HR 1,13).⁹⁵ Baza danych Adjuvant Colon Cancer Endpoints Group (ACCENT) zawiera dane uczestników sześciu międzynarodowych badań klinicznych dotyczących chemioterapii adiuwantowej 5-FU w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem. Łączna analiza nie wykazała żadnych korzyści wynikających z zastosowania chemioterapii adiuwantowej u chorych w podeszłym wieku (HR OS 1,14, HR DFS 1,11).⁹⁹ Podobną tendencję zauważono w badaniu MOSAIC, w którym adiuwantowe leczenie schematem FOLFOX chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania, liczących ponad 65 lat, przyniosło ograniczoną korzyść.^{4,100} Natomiast po przeprowadzeniu łącznej analizy ponad 3000 chorych na raka w II lub III stopniu zaawansowania Sargent i wsp. stwierdzili podobne korzyści odniesione przez chorych w podeszłym wieku oraz w całej grupie badanych, bez znamienych różnic w działaniach niepożądanych leczenia.¹⁰¹ Podobne wyniki przedstawili następnie Fata i wsp.¹⁰²

O postępowaniu z będącymi w podeszłym wieku chorymi na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania należy decydować indywidualnie, starannie uwzględniając ich stopień sprawności, spodziewane przeżycie oraz ryzyko powikłań leczenia. Wiadomo, że korzyści wynikające z zastosowania skojarzonej chemioterapii są w tej grupie mniejsze, choć warto ją rozważyć u chorych w podeszłym wieku charakteryzujących się dobrym stopniem sprawności, których spodziewane przeżycie jest dłuższe.

PODSUMOWANIE

Leczenie adiuwantowe chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania pozostaje przedmiotem dyskusji, zwłaszcza w grupie chorych obciążonych przeciętnym ryzykiem, bez wyraźnych niekorzystnych czynników patologicznych. W miarę pogłębiania wiedzy o biologii tego nowotworu można oczekiwać coraz większego wpływu oznaczania markerów molekularnych na podejmowanie decyzji terapeutycznych. Obecnie markerem najsilniej łączonym z poprawą wyników leczenia i ograniczoną korzyścią adiuwantowego leczenia fluoropirymidyną jest MSI-H. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, które pozwolą

na dokładniejszą stratyfikację chorych i poprawę wyników leczenia z jednoczesnym ograniczeniem jego działań niepożądanych. Kluczową rolę odegrają badania prospektywne z udziałem większej liczby chorych.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from Seminars in Oncology 2011,38:511-520 Challenges and Management of Stage II Colon Cancer by Efrat Dotan and Steven J. Cohen is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-63.
- 2 O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-50.
- 3 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.
- 4 Andre 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.
- 5 Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 2009;7:778-831.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2936-43.
- 9 Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3999-4005.
- 10 American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- 11 Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28:264-71.
- 12 Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797-806.
- 13 Duttenthaler JR, Hoskins RB, Gunderson LL, Tepper JE. Adjuvant postoperative radiation therapy in the management of adenocarcinoma of the colon. *Cancer* 1986;57:955-63.
- 14 Amos EH, Mendenhall WM, McCarty PJ, et al. Postoperative radiotherapy for locally advanced colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1996;3:431-6.
- 15 Kopelson G. Adjuvant postoperative radiation therapy for colorectal carcinoma above the peritoneal reflection. I. Sigmoid colon. *Cancer* 1983;51:1593-8.
- 16 Kopelson G. Adjuvant postoperative radiation therapy for colorectal carcinoma above the peritoneal reflection. II. Antimesenteric wall ascending and descending colon and cecum. *Cancer* 1983;52:633-6.
- 17 Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, Efrat J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1112-7.
- 18 Martenson JA Jr, Willett CG, Sargent DJ, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004;22:3277-83.
- 19 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.
- 20 Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-9.
- 21 Wong JH, Severino R, Honnebler MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-900.
- 22 Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-63.
- 23 Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? *Virchows Arch* 2003;443:133-8.
- 24 Law CH, Wright FC, Rapanos T, et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol* 2003;84:120-6.
- 25 Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10:213-8.
- 26 Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
- 27 Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:154-61.
- 28 Rajput A, Romanus D, Weiser MR, et al. Meeting the 12 lymph node (LN) benchmark in colon cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:3-9.
- 29 Curley B, O'Grady MA, Litwin S, et al. Assessing the impact of a targeted educational initiative on colorectal cancer lymph node retrieval: a Fox Chase Cancer Center Partners' quality initiative [abstract 6524]. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
- 30 Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994;73:2076-82.
- 31 Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.
- 32 Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983;198:743-52.
- 33 Brodsky JT, Richard GK, Cohen AM, Minsky BD. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* 1992;69:322-6.
- 34 Ouchi K, Sugawara T, Ono H, et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer* 1996;78:2313-7.
- 35 Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology* 1981;5:141-63.
- 36 Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer* 1988;61:1417-24.
- 37 Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:798-804.
- 38 Wasif N, Faries MB, Saha S, et al. Predictors of occult nodal metastasis in colon cancer: results from a prospective multicenter trial. *Surgery* 2010;147:352-7.
- 39 Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-38.
- 40 Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:69-77.
- 41 Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993;75:1215-25.
- 42 Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994;263:1625-9.
- 43 Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994;368:258-61.
- 44 Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996;2:169-74.
- 45 Bapat BV, Madlensky L, Temple LK, et al. Family history characteristics, tumor microsatellite instability and germline MSH2 and MLH1 mutations in hereditary colorectal cancer. *Hum Genet* 1999;104:167-76.
- 46 Wilson PM, Ladner RD, Lenz HJ. Predictive and prognostic markers in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2007;1:237-46.
- 47 Parsons R, Li GM, Longley MJ, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER tumor cells. *Cell* 1993;75:1227-36.

- 48 Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1997;57:808–11.
- 49 Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449–60.
- 50 Winder T, Lenz HJ. Molecular predictive and prognostic markers in colon cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:550–6.
- 51 Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial) [abstract 4001]. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
- 52 Laghi L, Bianchi P, Malesci A. Differences and evolution of the methods for the assessment of microsatellite instability. *Oncogene* 2008;27:6313–21.
- 53 Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816–9.
- 54 Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481–7.
- 55 Marcus VA, Madlensky L, Gryfe R, et al. Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1248–55.
- 56 Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851–60.
- 57 Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247–57.
- 58 Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609–18.
- 59 Roth AD, Tejpar S, Yan P, et al. Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60–00 trial [abstract 4002]. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
- 60 Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:917–23.
- 61 Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): a pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials [abstract 4008]. *J Clin Oncol* 2008;26 May 20 suppl.
- 62 Meyers M, Wagner MW, Hwang HS, Kinsella TJ, Boothman DA. Role of the hMLH1 DNA mismatch repair protein in fluoropyrimidine-mediated cell death and cell cycle responses. *Cancer Res* 2001;61:5193–201.
- 63 Carethers JM, Chauhan DJ, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1999;117:123–31.
- 64 Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J Clin Oncol* 2007;25:767–72.
- 65 Bertagnoli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009;27:1814–21.
- 66 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 LBA4]. *J Clin Oncol* 2009;27:18s.
- 67 Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011;29:11–6.
- 68 Van Cutsem E, Lambrechts D, Prenen H, Jain RK, Carmeliet P. Lessons from the adjuvant bevacizumab trial on colon cancer: what next? *J Clin Oncol* 2011;29:1–4.
- 69 Roche provides results on Avastin in adjuvant colon cancer. Press release. Basel: Roche; 2010.
- 70 Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1196–206.
- 71 Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990;247:49–56.
- 72 Shibata D, Reale MA, Lavin P, et al. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1727–32.
- 73 Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:213–21.
- 74 Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005;41:2060–70.
- 75 Martinez-Lopez E, Abad A, Font A, et al. Allelic loss on chromosome 18q as a prognostic marker in stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1180–7.
- 76 Iino H, Fukayama M, Maeda Y, et al. Molecular genetics for clinical management of colorectal carcinoma. 17p, 18q, and 22q loss of heterozygosity and decreased DCC expression are correlated with the metastatic potential. *Cancer* 1994;73:1324–31.
- 77 Ogunbiyi OA, Goodfellow PJ, Herfarth K, et al. Confirmation that chromosome 18q allelic loss in colon cancer is a prognostic indicator. *J Clin Oncol* 1998;16:427–33.
- 78 Lanza G, Matteuzzi M, Gafa R, et al. Chromosome 18q allelic loss and prognosis in stage II and III colon cancer. *Int J Cancer* 1998;79:390–5.
- 79 Jernvall P, Makinen MJ, Karttunen TJ, Makela J, Vihko P. Loss of heterozygosity at 18q21 is indicative of recurrence and therefore poor prognosis in a subset of colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999;79:903–8.
- 80 Bertagnoli MM, Niedzwiecki D, Hall M, et al. Presence of 18q loss of heterozygosity (LOH) and disease-free and overall survival in stage II colon cancer: CALGB protocol 9581 [abstract 4012]. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
- 81 Alazzouzi H, Alhopuro P, Salovaara R, et al. SMAD4 as a prognostic marker in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:2606–11.
- 82 Alhopuro P, et al. SMAD4 levels and response to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6311–6.
- 83 Boulay JL, Mild G, Lowy A, et al. SMAD7 is a prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2003;104:446–9.
- 84 Barratt PL, Seymour MT, Stenning SB, et al. DNA markers predicting benefit from adjuvant fluorouracil in patients with colon cancer: a molecular study. *Lancet* 2002;360:1381–91.
- 85 Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790–800.
- 86 Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817–26.
- 87 Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726–34.
- 88 Wang Y, Jatko T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1564–71.
- 89 Barrier A, Boelle PY, Roser F, et al. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2006;24:4685–91.
- 90 O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. 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;28:3937–44.
- 91 Kerr D, Gray R, Quirke P, et al. A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study [abstract 4000]. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
- 92 Lin JE, Li P, Pitari GM, Schulz S, Waldman SA. Guanylyl cyclase C in colorectal cancer: susceptibility gene and potential therapeutic target. *Future Oncol* 2009;5:509–22.
- 93 Waldman SA, Hyslop T, Schulz S, et al. Association of GUCY2C expression in lymph nodes with time to recurrence and disease-free survival in pN0 colorectal cancer. *JAMA* 2009;301:745–52.
- 94 Teixeira L, Hickish T, Tournigand C, et al. Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): a new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors [abstract 324]. *J Clin Oncol* 2011;28:15s.
- 95 Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. QUASAR Collaborative. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020–9.
- 96 Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD005390.
- 97 Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408–19.
- 98 Pallis AG, Papamichael D, Audisio R, et al. EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treat Rev* 2010;36:83–90.
- 99 Jackson McCleary NA, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in 12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database [abstract 4010]. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.

ciąg dalszy na str. 65