

U ponad połowy chorych na raka jelita grubego występują przerzuty odległe, najczęściej do wątroby. Standardowym leczeniem ogólnoustrojowym jest wówczas chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu modulowanym Leukoworyną. U części chorych, u których dochodzi do progresji nowotworu można stosować chemioterapię II rzutu, opartą na lekach niewykazujących oporności krzyżowej z 5-Fluorouracylem. Lekiem takim jest irinotekan. Przedstawiony materiał dotyczy grupy 37 chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu. Analizowano skuteczność chemioterapii opartej na irinotekanie w mono- lub poli-chemioterapii. 34 osoby otrzymały irinotekan w monoterapii, 3 w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Podawano od 1 do 9 cykli, średnio 4,5. U 18 chorych (48,6 proc.) stwierdzono obiektywne odpowiedzi, w tym u 7 (19 proc.) częściową regresję. Średni czas trwania odpowiedzi wyniósł 13,6 tyg. (od 2 do 27 tyg.). Szybka progresja (po 1 cyklu) wystąpiła u 4 chorych. Nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych. W żadnym przypadku zakończenie leczenia nie nastąpiło z powodu powikłań. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były biegunki – u 27 proc. chorych, w tym u jednego w stopniu 3. wg WHO oraz osłabienie – u 5 chorych (13,5 proc.). Czas trwania odpowiedzi wynosił średnio 3,4 mies. Autorzy sądzą, że stosowanie nowych leków o dobrze udokumentowanej skuteczności i akceptowalnej toksyczności może przynieść zysk chorym i powinno być brane pod uwagę w wybranej grupie chorych.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, chemioterapia II rzutu, irinotekan.

# Ocena tolerancji oraz skuteczności paliatywnej chemioterapii irinotekaniem chorych na raka jelita grubego

*Evaluation of tolerance and efficacy of palliative irinotecan chemotherapy in patients with colorectal cancer*

Elżbieta Nowara, Rafał Suwiński, Beata Utracka-Hutka, Grzegorz Słomian

Centrum Onkologii – Instytut w Gliwicach

## WSTĘP

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych. Polska należy do krajów o średnich współczynnikach zachorowalności i umieralności, lecz liczba zachorowań i zgonów stale rośnie. W roku 2000 wystąpiło ok. 11 tys. zachorowań na raka jelita grubego. W 1989 r. zmarło z tego powodu 3 134 mężczyzn i 2 952 kobiety, a w 2000 r. – 3 903 mężczyzn i 3 754 kobiety [1]. Wskaźnik śmiertelności w Polsce na rok 2000 wynosi 0,83, co oznacza, że mniej niż 20 proc. chorych pozostaje wyleczonych. Dla porównania, w krajach Europy Zachodniej i USA odsetek wyleczeń sięga 60 proc. [2]. U chorych bez cech rozsiewu postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne. Jeszcze kilka lat temu wartość terapii uzupełniającej nie była zbyt dobrze dokumentowana, obecnie należy do standardów [3].

U ok. 50 proc. chorych dochodzi do rozsiewu nowotworu, w tym u ok. 25 proc. chorych stwierdzane są synchroniczne przerzuty do wątroby, u kolejnych 25 proc. pojawiają się one metachronicznie [4, 5].

Jedyną potencjalną szansą na wyleczenie chorych w fazie rozsiewu

jest resekcja chirurgiczna przerzutów, ale tylko u ok. 10–20 proc. chorych jest to możliwe [6, 7]. Chirurgia jako samodzielna metoda leczenia najprawdopodobniej osiągnęła kres wydolności, u 2/3 operowanych należy się spodziewać nawrotu [8].

Jak dotychczas nie ma przekonujących danych o skuteczności okołoperacyjnej chemioterapii, która mogłaby zapobiec ponownemu rozsiewowi nowotworu.

Celowość ogólnoustrojowego leczenia chorych z nieresekcyjnymi przerzutami do niedawna była poddawana w głęboką wątpliwość [9]. Dzisiaj jego wartość jest dokumentowana wynikami licznych kontrolowanych badań klinicznych.

Od 30 lat wiodącą rolę, zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i paliatywnym, odgrywa chemioterapia oparta na różnych kombinacjach i drogach podawania 5-Fluorouracylu (5-FU), od kilkunastu lat modulowanego Leukoworyną (LV). Zwiększa on cytotoksyczne działanie 5-FU poprzez nasilanie inhibicji syntetazy tymidylowej [10], co przynosi zysk w postaci zwiększenia odsetka odpowiedzi (23 proc. vs 11 proc.) [11–13].

*More than a half of colorectal cancer patients experience distant metastases, especially to the liver. 5-Fluorouracil based therapy modulated with folinic acid is the standard chemotherapy. Selected patients can be treated with second line chemotherapy based on the drugs with no cross-resistance with fluorouracil when they relapse. We present a group of 37 patients with metastatic colorectal cancer and analyze the efficacy of second line mono- or poli-chemotherapy based on irinotecan. Thirty four patients received irinotecan alone, and three combined with 5-fluorouracil. There were given 1 to 9 cycles, median 4.5. The response rate was 48.6% (18 pts) with partial remission 19% (7 pts). The median duration of response was 13.6 weeks (2-27 weeks). Four patients experienced progression after the first cycle. We did not observe any serious adverse events, discontinuation of treatment was not caused by SAE in any case. The most common adverse event was diarrhea – 10 pts (27%), but only one patient experienced grade 3 WHO, and fatigue – 5 pts (13.5%). We conclude that second line chemotherapy can be useful in a selected group of patients with metastatic colorectal cancer.*

*Key words: colorectal cancer, second line chemotherapy, irinotecan.*

Obiektywne odpowiedzi na paliatywną chemioterapię opartą na 5-FU, zależnie od schematu, wynoszą 7–30 proc., co niemal 2-krotnie wydłuża średni czas przeżycia oraz poprawia jakość życia [14–17]. Jakkolwiek prognozy dla chorych, u których nie ma odpowiedzi na leczenie 5-FU są złe, stosowanie II rzutu również z 5-FU, ale w innych schematach daje szansę na odpowiedź nawet do 24 proc. [10, 18, 12].

Od wielu lat prowadzone są liczne badania nad nowymi lekami, które poprawiłyby rokowanie tych chorych. Obiecujące są doniesienia o skuteczności irinotekanu, co doprowadziło do jego coraz częstszego stosowania u chorych, u których doszło do progresji nowotworu w trakcie stosowania 5-FU.

Irinotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny, której aktywność przeciwnowotworowa polega na specyficznej blokadzie jądrowego enzymu topoizomerazy I, poprzez aktywny metabolit SN-38, który powoduje powstawanie jednoniciowego DNA, uniemożliwiając jego replikację, a co za tym idzie – podział komórkowy. Jest to więc lek fazospecyficzny – blokuje fazę S cyklu komórkowego [19, 20].

Poziom topoizomerazy I jest 14–16 razy wyższy w komórkach raka niż w tkankach zdrowych, co sugeruje potencjalnie ważny punkt uchwytu dla leków systemowych. W badaniach przedklinicznych wykazano aktywność irinotekanu w przypadkach raka jelita grubego, płuca, szyjki macicy, jajnika. Wykazano również jego aktywność w komórkach wykazujących nadekspresję genu oporności wielolekowej (mdr), co również jest obiecujące w przypadku raka jelita grubego, którego komórki często wykazują nadekspresję mdr [21].

Ze względu na odmienny mechanizm działania irinotekanu, niezależny od syntetazy tymidylowej, bywa on stosowany w polichemioterapii z 5-FU [22]. Comella i wsp., jak również pierwsze wyniki wielośrod-

kowych badań FOLFIRI3, sugerują ich synergistyczne działanie, niezależnie od kolejności podawania, co uzasadnia ich łączne stosowanie nawet u chorych, u których doszło do progresji w trakcie chemioterapii opartej na 5-FU [23–26].

Prezentowany materiał dotyczy chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu, którzy zostali poddani chemioterapii opartej na irinotekanie. Celem opracowania była ocena skuteczności i tolerancji leczenia tym preparatem.

## MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano grupę 37 chorych, których w latach 2000–2002 leczono irinotekaniem w Centrum Onkologii – Instytucie w Gliwicach z powodu gruczolowego raka jelita grubego w stadium rozsiewu. W chwili kwalifikacji do leczenia chorzy byli w bardzo dobrym lub dobrym stanie ogólnym, mieli mieralne zmiany przerzutowe, prawidłowe wartości morfotyczne krwi i prób wątrobowych.

Zakres wieku chorych wynosił 31–75 lat (mediana 53). U 11 chorych guz pierwotny był zlokalizowany w okrężnicy, u 13 w esicy, u 13 w odbytnicy (tab. 1.).

U 35 chorych przeprowadzono zabieg operacyjny, w tym u 22 (62,8 proc.) była to operacja radykalna z następową terapią uzupełniającą. W przypadku lokalizacji guza w odbytnicy leczenie ogólnoustrojowe było skojarzone z radioterapią. Rozsiew nowotworu wystąpił średnio po 13 mies.

Najczęstszą lokalizacją przerzutów była wątroba – u 33 chorych, co stanowi 89 proc., u jednego chorego stwierdzono zmiany w zaotrzewnowych węzłach chłonnych, u jednego w węzłach nadobojczykowych, u dwóch przerzuty do płuc, którym towarzyszył nawrót miejscowy.

U 31 chorych stosowano irinotekan jako leczenie paliatywne II rzutu po stwierdzonym niepowodzeniu 5-FU+LV, 6 leczono paliatywnie w I rzucie.

U 34 chorych stosowano monoterapię (irinotekan w dawce 350 mg/m<sup>2</sup>, rytm 21 dni), u 3 polichemioterapię w połączeniu ze schematem de Gramonta (irinotekan w dawce 160 mg/m<sup>2</sup>, rytm 14 dni). Podano łącznie 168 cykli (od 1 do 9, średnio 4,5). Wszyscy chorzy w profilaktyce przeciwwymiotnej otrzymywali blokery 5-HT<sub>3</sub>, wszystkim przepisywano leki przeciwbiegunkowe.

## WYNIKI

Objawy niepożądane oceniano wg skali WHO. Nie zaobserwowano żadnych poważnych powikłań (WHO-4). Objawy uboczne nie były przyczyną przerwania leczenia u żadnego chorego. U 10 chorych (27 proc.) zanotowano biegunki, w tym tylko u 1 w stopniu 3. wg WHO. 2 chorych skarżyło się na zaparcia wymagające wlewek. U 2 wystąpiły trudne do opanowania blokerami 5-HT<sub>3</sub> wymioty. U 5 chorych (13,5 proc.) zanotowano osłabienie wg WHO 1–2, u 2 zakrzepicę żył kończyn dolnych. U 1 chorej wystąpił ostry zespół cholinergiczny.

Odpowiedzi na leczenie oceniano przy pomocy skali RECIST [27] – tab. 1. Ocenę przeprowadzano co 2 cykle.

U 18 chorych (48,6 proc.) odnotowano obiektywne odpowiedzi na leczenie, w tym u 7 (19 proc.) częściową regresję zmian mierzalnych. W grupie otrzymującej irinotekan w I rzucie najlepszą odpowiedzią była stagnacja nowotworu, zaobserwowano ją u 2 z 6 w ten sposób leczonych chorych. W grupie 32 chorych leczonych irinotekaniem w II rzucie odpowiedzi zaobserwowano u 16 osób (50 proc.), w tym u 9 stagnację, a u 7 częściową regresję. U żadnego chorego nie doszło do całkowitej regresji zmian mierzalnych.

Czas trwania odpowiedzi wynosił od 2 do 27 tyg. (średnio 13,6; mediana 12). Szybka progresję – po pierwszym cyklu – zaobserwowano u 4 chorych.

## DYSKUSJA

Wystąpienie nieresekcyjnych przerzutów odległych u chorych na ra-

**Tab. 1. Charakterystyka chorych**

Charakterystyka	Liczba chorych
liczba włączonych chorych	
płeć	37
kobiety	17
mężczyźni	20
wiek	
średnia	54
zakres	31–75
stopień zaawansowania w chwili rozpoznania	
B2	4
C2	15
D1	2
D2	16
lokalizacja guza pierwotnego	
okrężnica	11
esica	13
odbytnica	13
zabieg operacyjny paliatywny	13
zabieg operacyjny radykalny	22
irinotekan w leczeniu I rzutu	6
irinotekan w leczeniu II rzutu	31

ka jelita grubego jest czynnikiem wybitnie niekorzystnym rokowniczo i wiąże się z krótkim przeżyciem. Chorzy nieleczeni żyją średnio 4–10 mies., 3-letnie przeżycia rzadko przekraczają 3 proc. [28].

Standardowym leczeniem systemowym u tych chorych jest 5-FU modulowany leukoworyną, którego stosowanie powoduje wydłużenie przeżycia średnio o 5–12 mies. w porównaniu z chorymi leczonymi objawowo [9, 15, 18].

Średni czas przeżycia chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu, u których doszło do nawrotu lub progresji po leczeniu 5-FU wynosi ok. 9 mies. [29].

Czynniki pogarszającymi rokowanie są: pojawienie się klinicznych objawów nowotworu (*tumor related symptom*), a w badaniach laboratoryjnych podwyższenie LDH i fosfatazy zasadowej.

U chorych, którzy doświadczają niepowodzenia chemioterapii standardowej podejmowane są próby leczenia II rzutu. Odsetek odpowiedzi na leczenie II rzutu wynosi 10–39 proc. i jest wyższy u chorych, którzy odpowiedzieli na chemioterapię I rzutu [19, 23, 30]. Pojawienie się nowych leków, takich jak irinotekan czy oksaliplatyna, których mechanizm działania jest niezależny od inhibicji syntetazy tymidylowej, i które nie wykazują oporności krzyżowej z 5-FU, pozwoliło na opracowanie nowych schematów chemioterapii, możliwych do stosowania po niepowodzeniu chemioterapii opartej na 5-FU.

Irinotekan jest stosowany w różnych schematach. W monoterapii w Europie podaje się 350 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg., w USA i Japonii 100–125 mg/m<sup>2</sup> co tydzień; w polichemiotera-

**Tab. 2. Skala RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)**

Typ odpowiedzi	Symbol	Opis odpowiedzi
regresja całkowita	CR	całkowite ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych
regresja częściowa	PR	zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów przerzutów o co najmniej 30 proc.
progresja	PD	zwiększenie o 20 proc. sumy najdłuższych wymiarów przerzutów lub pojawienie się nowych zmian
stagnacja	SD	żadne z powyższych

pii natomiast najczęściej 180–200 mg/m<sup>2</sup> z 5-FU lub innymi lekami [31].

W latach 90. zaczęły ukazywać się wyniki badań I i II fazy oceniające skuteczność leczenia irinotekaniem. Shimada i wsp. [32] stosowali irinotekan w badaniu II fazy u 67 chorych na rozsialego raka jelita grubego w większości uprzednio leczonych ogólnoustrojowo. Zaobserwowali 27 proc. odpowiedzi, przy średnim czasie trwania 7 mies. Rougier odnotował 5 proc. powikłań uniemożliwiających kontynuację chemioterapii irinotekaniem oraz 1,9 proc. zgonów spowodowanych toksycznością leczenia. Innymi powikłaniami były nudności i wymioty możliwe do opanowania przy pomocy dostępnych leków przeciwwymiotnych. Odsetek odpowiedzi wynosił ok. 18 proc. U 34 proc. chorych długość trwania odpowiedzi wyniosła ponad 9 mies. [12].

Badania kliniczne III fazy [15, 16, 18, 33] potwierdziły wnioski płynące z badań pilotażowych, wykazując jednoznacznie, że irinotekan wykazuje skuteczność w grupach chorych na raka jelita grubego leczonych paliatywnie z powodu rozsiewu.

Duillard i wsp. [16] oraz Saltz i wsp. [33] oceniali skuteczność paliatywnego leczenia irinotekaniem, 5-FU i LV w porównaniu do chemioterapii standardowej (5-FU i LV), wykazując znamienne wyższy odsetek odpowiedzi i przeżyć w grupie leczonej irinotekaniem.

Cunningham i wsp. [15] wykazali, że po niepowodzeniu paliatywnego leczenia 5-FU można uzyskać znamienne wyższy odsetek odpowiedzi i przeżyć całkowitych w grupie chorych leczonych irino-

tekanem w porównaniu z chorymi leczonymi objawowo.

Rougier i wsp. [18] oceniali skuteczność leczenia irinotekaniem w porównaniu do 5-FU we wlewie ciągłym u chorych, u których doszło do progresji po leczeniu 5-FU podawanym w bolusie. Irinotekan stosowany w leczeniu II rzutu wykazał w tym badaniu wyższą skuteczność, niż 5-FU we wlewie ciągłym.

Decydując się na podjęcie leczenia irinotekaniem należy pamiętać o jego stosunkowo dużej toksyczności. Najczęstsze objawy uboczne to ostry zespół cholinergiczny, pojawiający się już w czasie wlewu i objawiający się biegunkami, wzmożonym poceniem, kurczowymi bólami brzucha, jak również biegunka o opóźnionym początku, pojawiająca się między 5. a 12. dniem cyklu oraz neutropenia, aczkolwiek gorączka neutropeniczna występuje rzadko [31].

Neutropenia i biegunka to najważniejsze objawy uboczne limitujące dawkę irinotekanu [34, 35]. Biegunkę stosunkowo skutecznie można kontrolować przy użyciu wysokich dawek loperamidu, co nawet pozwala na eskalowanie dawek irinotekanu. Inne objawy uboczne, jak wymioty czy zapalenie jamy ustnej występują rzadziej.

W aktualnym badaniu u 19 proc. chorych odnotowano częściową regresję zmian mierzalnych, tj. odsetek porównywalny z innymi doniesieniami. Stwierdzono jednak stosunkowo krótki czas trwania odpowiedzi, średnio 3–4 mies. Jest to związane najpewniej z wcześniej wykonywaną

oceną odpowiedzi i szybką dyskwalifikacją chorych z kontynuowania terapii nawet przy nieznacznej progresji, a być może również ze stosowaniem irinotekanu najczęściej w monoterapii, a nie w połączeniu z 5-Fluorouracylem. Sądzymy jednak, że stosowanie nowych leków o dobrze udokumentowanej skuteczności i akceptowalnej toksyczności może przynieść zysk chorym i powinno być brane pod uwagę w wybranych grupach chorych.

## WNIOSKI

U chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu, w dobrym stanie ogólnym, w pełnej wydolności narządowej warto podejmować leczenie ogólnoustrojowe. Po niepowodzeniu leczenia 5-Fluorouracylem podjęcie terapii II linii daje możliwość uzyskania obiektywnych odpowiedzi.

## PIŚMIENNICTWO

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku*. Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii, Warszawa 2002.
2. Nowacki MP. *Rak jelita grubego*. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M, Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001.
3. Dencausse Y, Hartung G, Sturm J, et al. *Adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer with 5-fluorouracil and levamisole versus 5-fluorouracil and leucovorin*. *Onkologie* 2002; 25: 426-30.
4. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. *Liver resection for colorectal metastases*. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-46.
5. Siedlecki P. *Chemioterapia raka jelita grubego*. W: Nowacki MP (red.), *Nowotwory jelita grubego*. Warszawa: Wiedza i Życie, 1996; 307.

6. Fong Y, Blumgart LH. *Hepatic colorectal metastases: Current status of surgical therapy*. *Oncology* 1998; 12: 1489-98.
7. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, et al. *Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: A critical and improvable determinant of outcome*. *Ann Surg* 1998; 227: 566-71.
8. Isbister WH. *Czynniki wpływające na wynik odległy leczenia operacyjnego raków okrężnicy i odbytnicy*. *Nowotwory* 1996; 46: 4.
9. Sobrero A, Kerr D, Glimelius B, et al. *New directions in the treatment of colorectal cancer: a look to the future*. *European Journal of Cancer* 2000; 36: 559-66.
10. Meta-analysis Group In Cancer Efficacy of Intravenous Continuous Infusion of Fluorouracil Compared With Bolus Administration in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-8.
11. Rougier P, Lepille D, Bennouna J, Marre A, et al. *Antitumour activity of three second-line treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5-FU regimen failure: a randomized, multicentre phase II study*. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1558-67.
12. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. *Phase II Study of Irinotecan in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer in Chemotherapy-Naive Patients and Patients Preatreated With Fluorouracil-Based Chemotherapy*. *J Clin Oncol* 1997; 15: 251-60.
13. *Advanced colorectal Cancer Meta-Analysis project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate*. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
14. Hobday TJ, Kuger JW, Mahoney MR, et al. *Efficacy and quality-of-life data are related in a phase II trial of oral chemotherapy in previously untreated patients with metastatic colorectal carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology* 2002; No 23: 4574-80.
15. Cunningham D, Pyrhonen S, James R. *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer*. *The Lancet* 1998; 352, Oct: 1413-18.
16. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD. *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial*. *The Lancet* 2000; 355, Mar: 1041-47.
17. Hobday TJ, Kugler JW, Mahoney MR, et al. *Efficacy and quality-of-life data are related in phase II trial of oral chemotherapy in previously untreated patients with metastatic colorectal carcinoma*. *J of Clin Oncol* Vol 2002; 20: 4574-80.
18. Rougier P, Cutsem E, Bajetta E. *Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer*. *The Lancet* 1998; Vol. 352: 1407-12.
19. Saltz L, Douillard JY, Pirota N. *Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard*. *The Oncologist* 2001; 6: 81-91.
20. Xu Y, Villalona-Calero MA. *Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity*. *Ann Oncol* 2002 Dec; 13: 18411-51.
21. Noonan KE, Beck C, Holzmayer TA, et al. *Quantitative analysis of MDR1 (multidrug resistance) gene expression in human tumors by polymerase chain reaction*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7160-4.
22. Aschele C, Debernadis D, Bandelloni R, et al. *Thymidylate synthase protein expression in colorectal cancer metastases predicts for clinical outcome to leucovorin-modulated bolus or infusional 5-fluorouracil but not methotrexate-modulated bolus 5-fluorouracil*. *Ann of Oncol* 2002; 13: 1882-92.
23. Commella P, Casaretti R, De Rosa V, et al. *Oxaliplatin plus irinotecan and leucovorin-modulated 5-fluorouracil triplet regimen every other week: a dose-finding study in patients with advanced gastrointestinal malignancies*. *Ann of Oncol* 2002; 13: 1874-81.
24. Mabro M, Artru P, Flesch M, et al. *Irinotecan, 5-fluorouracil infusion and leucovorin (FOLFIRI-3) in pre-treated patients with metastatic colorectal cancer: Results of a multicenter phase II study*. Meeting proceedings ASCO 2003; Vol. 22: 280.
25. Van Cutsem E, Cunningham D, et al. *Clinical activity and benefit of irinotecan (CPT-11) in patients with colorectal cancer truly resistant to 5-fluorouracil (5-FU)*. *Eur J Cancer* 1999 Jan; 35 (1): 54-9.
26. Kohne CH, Van Cutsem A, Wils JA, et al. *Irinotecan improves the activity of AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC GI Group study 40986*. Meeting proceedings ASCO 2003; Vol. 22: 254.
27. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer EA, et al. *New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors*. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92: 205-16.
28. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L. *Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer*. *Am J Surg* 1981; 141: 586-9.
29. Van Hoff DD, Rothenberg ML, Pitot HC, et al. *Irinotecan (CPT-11) therapy for patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CRC): overall results of FDA-reviewed pivotal US clinical trials*. *Proc ASCO* 1997; 16: 251-60.
30. Cohen AH, Minsky BD, Schilsky RL. *Colon cancer, Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott 2001; 7: 1216-70.
31. Nowacki MP, Jaskóła K, Olędzki J i wsp. *Współczesne zasady leczenia skojarzonego raków okrężnicy, odbytnicy i odbytu*. *Nowotwory* 1998; 48: 1011-30.
32. Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al. *Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 1993; 11: 909-13.
33. Saltz L, Cox J, Blanke C, et al. *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. *The New England of Medicine* 2000; Sept 28, 905-14.
34. De Forni M, Bugat R, Chabot GG, et al. *Phase I and pharmacokinetic study of the camptothecin derivative irinotecan, administered on a weekly schedule in cancer patients*. *Cancer Res* 1994; 54: 4347-54.
35. Abigergeres D, Chabot GG, Armand J, et al. *Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analogue irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients*. *J Clin Oncol* 1995; 13: 210-21.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**lek. med. **Elżbieta Nowara**

Klinika Onkologii Klinicznej

Centrum Onkologii – Instytut w Gliwicach

ul. Wybrzeże AK 15

44-100 Gliwice

tel. 0 (prefiks) 32 278 87 28

faks 0 (prefiks) 32 278 87 16

e-mail: enowara@io.gliwice.pl