

Rocznie rozpoznaje się prawie milion nowych zachorowań na raka jelita grubego i jest on przyczyną ok. pół miliona zgonów. W Polsce każdego roku stwierdza się ok. 13 tys. nowych zachorowań. Corocznie na całym świecie do leczenia uzupełniającego kwalifikuje się blisko 230 tys. chorych na raka jelita grubego. Zwiększenie zachorowalności na raka jelita grubego obserwuje się z wiekiem, począwszy od 40. roku życia, natomiast gwałtowny wzrost zachorowań następuje od 50. roku życia. Po 65. roku życia notuje się 62% zachorowań u mężczyzn oraz 66% u kobiet. Liczba zgonów po 65. roku życia dotyczy 70% mężczyzn oraz 77% kobiet. Obecnie w leczeniu uzupełniającym w raku okrężnicy stosuje się: schemat LF (leukoworyna + 5-fluorouracyl), kapecytabinę, schemat FOLFOX (oksaliplatyna + 5-fluorouracyl + leukoworyna). W II stopniu zaawansowania w skali TNM decyzja odnośnie do chemioterapii uzupełniającej powinna zostać podjęta indywidualnie po analizie niekorzystnych czynników rokowniczych. Jedynym schematem, jaki można zastosować w tym stopniu zaawansowania, jest schemat LF. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych optymalne wydaje się zastosowanie w III stopniu zaawansowania klinicznego schematu FOLFOX. W przypadku braku możliwości jego zastosowania można rozważyć leczenie kapecytabiną lub schematem LF.

Słowa kluczowe: rak okrężnicy, leczenie uzupełniające, chemioterapia, kapecytabina, FOLFOX.

Możliwości leczenia uzupełniającego w raku okrężnicy

Possibilities for adjuvant treatment in colon cancer

Rafał Stec, Lubomir Bodnar, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie. Rocznie rozpoznaje się prawie milion nowych zachorowań na raka jelita grubego i jest on przyczyną ok. pół miliona zgonów [1]. W Polsce każdego roku stwierdza się ok. 13 tys. nowych zachorowań. W strukturze zachorowań u obojga płci nowotwór ten znajduje się na drugim miejscu pod względem częstości występowania (mężczyźni – 11,3%, kobiety – 10,4%). Zwiększenie zachorowalności na raka jelita grubego obserwuje się z wiekiem, począwszy od 40. roku życia; natomiast gwałtowny wzrost następuje od 50. roku życia. Po 65. roku życia notuje się 62% zachorowań u mężczyzn oraz 66% u kobiet. Liczba zgonów po 65. roku życia dotyczy 70% mężczyzn oraz 77% kobiet [2, 3].

W I stopniu zaawansowania wg skali TNM 5-letnie przeżycie można uzyskać u 90% chorych, w II stopniu zaawansowania u 70–85% chorych (IIA: 80–85%; IIB: 70–80%), w III stopniu u 25–80% chorych (IIIA: 65–80%; IIIB: 50–65%; IIIC: 25–50%), a w IV u 5–8% chorych [4, 5].

Szacuje się, że 40–50% chorych na raka jelita grubego po potencjalnie radykalnym leczeniu chirurgicznym umrze z powodu rozsiewu choroby [6].

Najważniejszymi przyczynami niepowodzeń w terapii raka jelita grubego są przerzuty odległe (głównie do wątroby 25% niepowodzeń) oraz nawroty miejscowe (50% niepowodzeń) [7].

Każdego roku na całym świecie do leczenia uzupełniającego kwalifikuje się blisko 230 tys. chorych na raka jelita grubego po radykalnym zabiegu chirurgicznym [1, 8].

Przedmiotem pracy jest przegląd badań fazy III, badań rejestracyjnych, metaanaliz i prac poglądowych dotyczących leczenia uzupełniającego oraz niekorzystnych czynników w raku okrężnicy, a także próba przełożenia wyników na możliwości leczenia w Polsce.

Omówienie

Leczenie uzupełniające (adjuwantowe)

Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) jest to leczenie po radykalnym zabiegu chirurgicznym (resekcja R0, cecha M0) u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

Niekorzystne czynniki rokownicze obejmują:

- naciek całej grubości ściany jelita i struktur sąsiadujących,
- obecność przerzutów raka w węzłach chłonnych,
- naciekanie pni nerwowych,
- zatory z komórek raka w naczyniach krwionośnych,
- niski stopień zróżnicowania nowotworu – cecha G3,
- niedrożność jelita grubego,
- perforację guza do światła jamy brzusznej,
- niedostateczny margines chirurgiczny,
- niedostateczną limfadenektomię.

Each year almost a million patients receive a diagnosis of colorectal cancer and it is the cause of death of half a million patients. Approximately 13 000 new cases are diagnosed each year in Poland. Almost 230 000 patients are candidates for adjuvant chemotherapy following surgery yearly. The age of first diagnosis of CRC is 40 years, but rapidly increases from 50 years. CRC was reported to be the most common cancer in Poland in patients who were ≥ 65 years (62% in male and 66% in female of all cases of CRC). The proportions of deaths ≥ 65 years are 70% in males and 77% in females. In adjuvant therapy of colon cancer are used: LF (leucovorin and 5-Fu), capecitabine and FOLFOX (oxaliplatin and 5-Fu and leucovorin). In stage II of the TNM scale adjuvant chemotherapy can be used for patients with high-risk factors after individual analysis and based on only the LF schedule. Based on clinical trials, in stage III of the TNM scale FOLFOX should be used for optimal adjuvant chemotherapy of colon cancer. In case of intolerance of the FOLFOX schedule, capecitabine or the LF schedule can be considered.

Key words: colon cancer, adjuvant therapy, chemotherapy, capecitabine, FOLFOX.

Ważnym problemem współczesnej onkologii pozostaje ustalenie optymalnej liczby regionalnych węzłów chłonnych, jaka powinna zostać usunięta podczas radykalnego zabiegu operacyjnego. Na uwagę zasługują dwa badania: Intergroup 0089 oraz INTACC (*The National Intergroup Trial for Adjuvant Therapy on Colon Cancer*) [9–11]. W badaniu Intergroup 0089 w II stopniu zaawansowania wykazano 14-procentową różnicę w przeżyciach 5-letnich ($p < 0,001$), jeśli usunięto więcej niż 20 wolnych od przerzutów węzłów chłonnych w porównaniu z 10 lub mniej. W III stopniu zaawansowania (cecha N1) absolutna różnica w przeżyciach 5-letnich wyniosła 23% ($p < 0,001$), jeśli w preparacie histopatologicznym znaleziono > 40 węzłów chłonnych w porównaniu z 10 lub mniej, natomiast dla cechy N2 ta sama różnica wyniosła 20% ($p = 0,002$), jeśli usunięto powyżej 35 węzłów chłonnych w porównaniu z 1–35. W badaniu INTACC wykazano 8% wzrost 5-letnich przeżyć całkowitych oraz 17-procentowy wzrost w czasie do wystąpienia niepowodzenia leczenia ($p < 0,001$) w II stadium zaawansowania klinicznego w przypadku usunięcia przynajmniej 17 węzłów chłonnych w porównaniu z grupą chorych, u których wycięto poniżej 7 węzłów. W III stadium zaawansowania nie zaobserwowano zależności pomiędzy powyższymi parametrami a liczbą usuniętych węzłów chłonnych (tab. 1).

Wnioskiem płynącym z tych badań jest to, że chirurg jest również ważnym czynnikiem rokowniczym i wzrost liczby usuniętych węzłów chłonnych wiąże się z poprawą efektywności leczenia.

Leczenie uzupełniające ma na celu:

- zniszczenie ewentualnych mikroprzerzutów,
- wydłużenie czasu do progresji choroby oraz czasu całkowitego przeżycia,
- poprawę wyleczalności,
- zmniejszenie skutków zdrowotnych, społecznych i finansowych.

Obecnie w leczeniu uzupełniającym w raku okrężnicy stosuje się:

- schemat LF (leukoworyna + 5-fluorouracyl),
- kapecytabinę,
- schemat FOLFOX (oksaliplatin + 5-fluorouracyl + leukoworyna).

II stopień zaawansowania raka okrężnicy

Drugi stopień zaawansowania w skali TNM dzieli się na:

- II A: T3 N0 M0 – rak nacieka błonę surowiczą i/lub tkankę tłuszczową pozajelitową, brak przerzutów w węzłach chłonnych, brak przerzutów odległych,
- III B: T4 N0 M0 – naciekanie narządów lub tkanek bezpośredniego sąsiedztwa, brak przerzutów w węzłach chłonnych, brak przerzutów odległych.

Leczenie adjuwantowe w drugim stopniu zaawansowania w skali TNM budziło już od początku lat 90. wiele kontrowersji. W 1990 r. opublikowano wyniki badania z zastosowaniem levamisolu z 5-fluorouracylem w jednej grupie, wyłącznie levamisolu u chorych w drugiej grupie lub chorych poddano jedynie obserwacji po radykalnym leczeniu chirurgicznym. Średni czas obserwacji wyniósł 36 mies. (24–66 mies.). W II stadium zaawansowania stwierdzono mniejszą liczbę nawrotów choroby, co jednak nie przełożyło się na poprawę przeżyć tych chorych [12]. Podobne wnioski wyciągnięto w 1999 r. z analizy IMPACT B2, w której przy średnim czasie obserwacji 5,75 roku używano w grupie leczonej 5-fluorouracylem w połączeniu z leukoworyną 5-letni EFS (*event-free survival*) 76% w porównaniu z 73% w grupie kontrolnej oraz 5-letni OS (*overall survival*) odpowiednio 82% i 80%, ale nie wykazano znamienności statystycznej [13]. Metaanaliza 7 badań (zawierająca również dane chorych z analizy IMPACT B2) wykazała po raz pierwszy znamienność statystyczną w zakresie poprawy 5-letniego DFS (*disease-free survival*) u chorych leczonych chemioterapią w porównaniu z chorymi poddanymi jedynie obserwacji (76 vs 72%, $p = 0,049$), natomiast nie wykazano tej różnicy w zakresie OS (81 vs 80%, $p = 0,1127$) [14].

Tabela 1. Wpływ liczby usuniętych węzłów chłonnych na przeżycia całkowite
Table 1. Overall survival by number of lymph nodes resected

Badanie	Stadium zaawansowania	Liczba usuniętych węzłów chłonnych	Liczebność populacji	5-letni OS %	Wartość p	DFS lub RFS* %	Wartość p
Intergroup 0089	II	< 11	648	73	< 0,001	72	0,11
		11–20		80		79	
		> 20		87		83	
	IIIA–IIIB	< 11	2763 (IIIA, B, C)	67	< 0,001	65	< 0,001
		11–40		74		70	
		> 40		90		93	
III	1–35		51	0,002	48	0,014	
	> 35		71		69		
INTACC	II	0–7	1635	81	< 0,001	66	< 0,001
		8–12		81		74	
		13–17		87		77	
		> 17		89		83	
	III	0–7	1613	57	< 0,3	47	0,11
		8–12		69		48	
		13–17		66		53	
		> 17		63		54	

DFS – disease-free survival – czas wolny od nawrotu choroby, OS – overall survival – przeżycia całkowite, *RFS (dotyczy badania INTACC) – relapse-free survival – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia

Wiarygodne dane dotyczące leczenia chorych w II stopniu zaawansowania pochodzą z także z badania QUASAR (3239 chorych), w którym wykazano w 5-letniej obserwacji zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby ($p = 0,001$) oraz ryzyka zgonu ($p = 0,008$) w grupie chorych otrzymujących chemioterapię (5-fluorouracyl + LV ± levamisol) w porównaniu z grupą chorych poddanych jedynie obserwacji klinicznej. Całkowita poprawa przeżyć wyniosła 3,6% (95% CI 1–6). Nie zauważono różnic statystycznie znamiennej w efektywności leczenia w zależności od płci, lokalizacji guza, schematu chemioterapii, wieku i stadium [15] (tab. 2.).

Obecnie nie ma jednoznacznie przekonujących dowodów o korzyściach płynących z uzupełniającej chemioterapii w II stopniu zaawansowania. Figueredo i wsp. [16] na podstawie przeglądu dotychczasowych badań klinicznych uważają, że grupa chorych z usuniętymi co najmniej 10–13 regionalnymi węzłami chłonnymi bez obecności przerzutów, guzem T4 usuniętym *en block*, guzem bez cech perforacji do jamy otrzewnowej oraz w wieku powyżej 60. roku życia ma bardzo dobre rokowanie i korzyść z chemioterapii adjuwantowej jest wątpliwa. W celu uratowania jednego życia, chemioterapii w tym stopniu zaawansowania musi zostać poddanych od 17 do 100 chorych, zatem 16–99 chorych otrzyma chemioterapię niepotrzebnie.

Jeśli chodzi o rodzaj chemioterapii, obecnie można w tym stopniu zaawansowania zastosować schemat zawierający wyłącznie 5-fluorouracyl w połączeniu z leukoworyną. Pozostałe dwa schematy: FOLFOX i kapecytabina nie mają rejestracji w tym wskazaniu.

III stopień zaawansowania raka okrężnicy

Jest to najbardziej zróżnicowana grupa chorych obejmująca następujące stopnie zaawansowania:

- IIIIA: T1 N1 M0, T2 N1 M0 – rak nacieka błonę śluzową i/lub błonę mięśniową właściwą, przerzuty w 1–3 węzłach okołoodbytnicznych lub okołookrężniczych, brak przerzutów odległych,
- IIIB: T3 N1 M0, T4 N1 M0 – rak nacieka błonę surowiczą i/lub tkankę tłuszczową pozajelitową i/lub naciekanie narządów lub tkanek bezpośredniego sąsiedztwa, przerzuty w 1–3 węzłach okołoodbytnicznych lub okołookrężniczych, brak przerzutów odległych,
- IIIC: T1–T4 N2 M0 – rak nacieka błonę śluzową i/lub błonę mięśniową właściwą i/lub błonę surowiczą i/lub tkankę tłuszczową pozajelitową i/lub naciekanie narządów lub tkanek bezpośredniego sąsiedztwa, przerzuty w ≥ 4 węzłach okołoodbytnicznych lub okołookrężniczych, brak przerzutów odległych.

Zastosowanie chemioterapii uzupełniającej w III stopniu zaawansowania raka okrężnicy w świetle aktualnej wiedzy jest postępowaniem standardowym.

W badaniu Charlesa i wsp. opublikowanym w 1990 r. wykazano zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 41% ($p < 0,0001$) oraz zmniejszenie śmiertelności o 33% ($p \approx 0,006$) w grupie chorych otrzymujących 12-miesięczną chemioterapię złożoną z 5-fluorouracylu i levamisolu w porównaniu z grupą poddaną jedynie obserwacji [12].

W prospektywnym badaniu z randomizacją porównującym leczenie 12-miesięczne (5-fluorouracyl z levamisolem

Tabela 2. Chemioterapia uzupełniająca w II stopniu zaawansowania raka okrężnicy
Table 2. Adjuvant chemotherapy in stage II of colon cancer

Badanie	Rodzaj leczenia	Liczebność populacji	Wyniki	Czas obserwacji (lata)	Znaczenie kliniczne
Charles G [12] 1990	levamisol + 5-Fu vs levamisol vs obserwacja	325	RFS w grupie leczonej 5-Fu + levamisol 84 vs 77% w grupie poddanej jedynie obserwacji, OS odpowiednio 85 i 91%	3,5	NS
IMPACT B2 [13] 1999	5-Fu + LV vs obserwacja	1025	EFS w grupie leczonej 5-Fu + LV 76 vs 73% w grupie kontrolnej, OS odpowiednio 82% i 80%	5,75	NS
Gill S [14] 2004	5-Fu + LV lub 5-Fu + levamisol vs obserwacja	3302	DFS w grupie otrzymującej chemioterapię 76 vs 72% w grupie kontrolnej OS odpowiednio 81% i 80%	5,0	$p = 0,049$ NS
QUASAR [15] 2007	5-Fu + LV (z niską lub wysoką dawką) ± levamisol do 1997 vs obserwacja	3239	zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie z chemioterapią vs w grupie kontrolnej zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie z chemioterapią vs w grupie kontrolnej	5,0	$p = 0,008$ $p = 0,001$

DFS – disease-free survival – czas wolny od nawrotu choroby, EFS – event-free survival – czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia, 5-Fu – 5-fluorouracyl, LV – leukoworyna, NS – not significant – bez znaczenia (brak znamienności statystycznej), OS – overall survival – przeżycia całkowite, RFS – recurrence-free survival – czas do nawrotu choroby

oraz 5-fluorouracyl z leukoworyną i levamisolem w drugiej grupie chorych) z leczeniem 6-miesięcznym (5-fluorouracyl z levamisolem oraz 5-fluorouracyl, leukoworyna, levamisol) nie wykazano znamiennych różnic związanych ze stosowaniem chemioterapii przez 6 mies. lub przez 12 mies. w odniesieniu do tych samych schematów chemioterapii. Wykazano większą skuteczność chemioterapii trójlekowej, do której oprócz 5-fluorouracylu i levamisolu dodano leukoworynę w porównaniu ze schematem dwulekowym bez leukoworyny w przypadku leczenia 6-miesięcznego (5-letnie przeżycia odpowiednio 70 vs 60%, $p < 0,01$) [17].

Wykazano, że dodanie do chemioterapii adjuwantowej raka okrężnicy levamisolu do 5-fluorouracylu i leukoworyny nie wpływa na przeżycia chorych [18], dlatego też leczenie powinno opierać się na terapii dwulekowej złożonej z 5-fluorouracylu i leukoworyny przez 6 mies.

Poprawę skuteczności chemioterapii uzupełniającej osiągnięto poprzez zastosowanie schematu FOLFOX. W badaniu MOSAIC (*Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer Investigators*) porównano leczenie 6-miesięczne schematem LF z leczeniem 6-miesięcznym schematem FOLFOX. Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wolnego od choroby wyniosło 78,2% w grupie leczonej 5-fluorouracylem z oksaliplatiną oraz 72,9% w grupie leczonej 5-fluorouracylem ($p = 0,002$), a po 4 latach odpowiednio 69,7 vs 61% ($p = 0,0008$). Niestety, leczenie schematem z oksaliplatiną obarczone było większą częstością objawów niepożądanych [19]. Zestawienie objawów niepożądanych przedstawiono w tabeli 3.

Skuteczność leczenia oksaliplatiną potwierdzono również w badaniu NSABP C-07 (*National Surgical Adjuvant*

Breast and Bowel Project), w którym zastosowano schemat FLOX (porównanie schematu *Roswell Park* ze tym samym schematem z oksaliplatiną podaną w 1., 3. i 5. tyg. 8-tygodniowego schematu). Różnica w 3-letnim okresie wolnym od nawrotu choroby wyniosła 4,3% na korzyść chorych leczonych dodatkowo oksaliplatiną (71, vs 76,1%, $p = 0,0034$), a w okresie 4-letnim odpowiednio 6,2% (67 vs 73,2%, $p = 0,0034$) [20].

Na podstawie badania X-ACT (*Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy*) opublikowanego w 2005 r. zarejestrowano do leczenia uzupełniającego w raku okrężnicy kapecytabinę, która stała się alternatywą dla schematu LF. W badaniu tym porównano 6-miesięczne leczenie uzupełniające kapecytabiną z 6-miesięcznym leczeniem schematem LF. Na podstawie obserwacji trwającej 3,8 roku stwierdzono:

- wydłużenie czasu wolnego od nawrotu choroby (**trend**) w grupie chorych leczonych kapecytabiną w porównaniu z grupą chorych leczonych LF (HR – 0,87; $p = 0,05$),
- wydłużenie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia w grupie chorych leczonych kapecytabiną w porównaniu z grupą chorych leczonych LF (HR – 0,86; $p = 0,04$),
- brak różnic w czasie całkowitego przeżycia pomiędzy grupami (HR – 0,84; $p = 0,07$),
- w analizie wieloczynnikowej w grupie leczonej kapecytabiną w porównaniu z grupą leczoną schematem LF wydłużenie czasu wolnego od nawrotu choroby (HR – 0,82; $p = 0,01$) i czasu przeżycia całkowitego (HR – 0,78; $p = 0,02$),
- mniejszą liczbę działań niepożądanych (3. i 4. stopień toksyczności) w grupie leczonej kapecytabiną w porównaniu z grupą leczoną schematem LF ($p < 0,001$) (tab. 4.).

Tabela 3. Działania niepożądane w badaniu MOSAIC
Table 3. Adverse events in MOSAIC trial

Działania niepożądane	Oksaliplatyna + 5-Fu + leukoworyna			5-Fu + leukoworyna			Wartość p	
	wszystkie stopnie	3. stopień	4. stopień	wszystkie stopnie	3. stopień	4. stopień	wszystkie stopnie	3. i 4. stopień
parestezje	92	12,4	NA	15,6	0,2	NA	< 0,0001	0,001
neutropenia	78,9	28,8	12,3	39,9	3,7	1,0	< 0,001	< 0,001
małopłytkowość	77,4	1,5	0,2	19	0,2	0,2	< 0,001	0,001
niedokrwistość	75,6	0,7	0,1	66,9	0,3	0,0	< 0,001	0,09
nudności	73,7	4,8	0,3	61,1	1,3	0,3	< 0,001	< 0,001
biegunka	56,3	8,3	2,5	48,4	5,1	1,5	< 0,001	< 0,001
wymioty	47,2	5,3	0,5	24	0,9	0,5	< 0,001	< 0,001
zapalenie błon śluzowych jamy ustnej	41,6	2,7	0,0	39,6	2,0	0,2	0,34	0,41
zmiany skórne obejmujące zespół ręka-stopa	31,5	1,4	0,6	35,5	1,7	0,7	0,05	0,67
łyśnienie	30,2	NA	NA	28,1	NA	NA	0,28	NA
reakcja alergiczna	10,3	2,3	0,6	1,9	0,1	0,1	< 0,001	< 0,001
zakrzepowe zapalenie żył lub zakrzepica	5,7	1,0	0,2	5,5	1,7	0,1	0,48	0,29
neutropenia z gorączką lub infekcją	1,8	1,4	0,4	0,2	0,1	0,1	< 0,001	< 0,001

NA – not applicable – nie dotyczy, 5-Fu – 5-fluorouracyl

Interpretując wyniki tego badania, w zakresie analizy wieloczynnikowej należy pamiętać, że są one spowodowane niewielkimi różnicami w charakterystyce poszczególnych grup doboru chorych w zakresie markera nowotworowego CEA (*cacinoembryonic antigen*) oraz zajęcia węzłów chłonnych [21] (tab. 5).

Nie mniej jednak, mimo wątpliwości, co do interpretacji wyników z analizy wieloczynnikowej ogromną zaletą kapecytabiny jest brak konieczności hospitalizacji chorych i znacznie korzystniejszy od schematu LF profil toksyczności (tab. 4).

Na chwilę obecną nie mamy wyników trwającego, zaplanowanego na wiele lat badania klinicznego, w którym porównywany jest schemat FOLFOX6 jako leczenie standardowe ze schematem XELOX. Dysponujemy jedynie analizą ekonomiczną porównującą oba te schematy. Całkowity koszt leczenia (wg NHS – *National Health Service*) schematem FOLFOX6 oszacowano na 17 480 euro (koszt chemioterapii 8762 euro i koszt hospitalizacji 5154 euro), podczas gdy leczenie schematem XELOX na 12 525 euro (koszt chemioterapii 9713 euro i koszt hospitalizacji 1050 euro). Różnica wyniosła 4955 euro i była znamienna statystycznie ($p < 0,001$). Również wg SIF (*Social Insurance Funds*) leczenie schematem FOLFOX6 było droższe i wyniosło 15 240 euro w porównaniu ze schematem XELOX: 12 617 euro ($p < 0,001$) [22].

Oprócz analizy ekonomicznej dysponujemy wynikami analizy innego badania klinicznego oceniającej bezpieczeń-

stwo schematu XELOX w porównaniu ze schematami opartymi na 5-fluorouracylu i leukoworynie. W grupie leczonej schematem XELOX częściej obserwowano neurotoksyczność, wymioty, zespół ręka-stopa, trombocytopenię, natomiast neutropenia, zapalenie śluzówek jamy ustnej oraz gorączka neutropeniczna były charakterystyczne dla schematów zawierających 5-fluorouracyl i leukoworynę [23]. Zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 6.

Jeżeli oprócz zmniejszenia kosztów leczenia przy zastosowaniu schematu XELOX w leczeniu uzupełniającym uda się potwierdzić co najmniej taką samą skuteczność kliniczną przy akceptowalnej toksyczności, schemat ten może okazać się alternatywą dla schematu FOLFOX.

Zestawienie wyników badań klinicznych w III stopniu zaawansowania w skali TNM przedstawiono w tabeli 7.

Podsumowanie

W II stopniu zaawansowania w skali TNM decyzja odnośnie do zastosowania chemioterapii uzupełniającej powinna zostać podjęta indywidualnie po analizie obecności niekorzystnych czynników rokowniczych. Jedynym schematem, jaki można zastosować w tym stopniu zaawansowania, jest schemat LF, pozostałe nie mają wskazań rejestracyjnych. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych wydaje się optymalne zastosowanie w III stopniu zaawansowania klinicznego (T1-4N1-2M0) schematu FOLFOX.

Tabela 4. Działania niepożądane w badaniu X-ACT
Table 4. Adverse events in X-ACT trial

Działania niepożądane (%)	Kapecytabina (n = 995)		LF (n = 974)		Wartość p	
	wszystkie stopnie	3. i 4. stopień	wszystkie stopnie	3. i 4. stopień	wszystkie stopnie	3. i 4. stopień
neutropenia	32	2	63	326	< 0,001	< 0,001
nudności i wymioty	36	3	51	3	< 0,001	NA
biegunka	46	11	64	13	< 0,001	NA
zapalenie błon śluzowych jamy ustnej	22	2	60	14	< 0,001	< 0,001
zespół ręka-stopa	60	17	9	< 1	< 0,001	< 0,001
tyśnienie	6	0	22	< 1	< 0,001	0,02
zmęczenie i osłabienie	23	1	23	2	NA	NA
bóle jamy brzusznej	10	2	13	1	NA	NA
hiperbilirubinemia	50	20	20	6	< 0,001	< 0,001
anoreksja	9	< 1	10	< 1	NA	NA
letarg	10	< 1	9	< 1	NA	NA

NA – not applicable – nie dotyczy

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów w badaniu X-ACT
Table 5. Characteristics of patients in X-ACT trial

Charakterystyka	Kapecytabina (n = 1004)	LF (n = 983)
płeć (%)		
kobiety	46	46
mężczyźni	54	54
wiek (lata)		
mediana	62	63
zakres	25–80	22–82
stan ogólny w skali ECOG		
0	85	85
1	15	15
zajęcie węzłów chłonnych		
N1	69	71
N2	31	29
guz pierwotny		
T1 lub T2	10	10
T3	76	76
T4	14	14
poziom CEA przed leczeniem (%)		
≤ normy	83	85
> normy	9	7
brak danych	8	8

Tabela 6. Porównanie działań niepożądanych schematu XELOX i schematów opartych na 5-fluorouracylu i leukoworynie
Table 6. Comparison of adverse events between XELOX and chemotherapy based on 5-fluorouracil and leucovorin

Objaw niepożądany 3. i 4. stopnia (≥ 5%)	XELOX (n = 938)	LF (schemat Mayo Clinic + schemat Roswell Park (n = 926))	Wartość p
	3. i 4. stopień	3. i 4. stopień	3. i 4. stopień
neutropenia	9	16	< 0,05
nudności	5	4	NA
biegunka	19	20	NA
zapalenie błon śluzowych jamy ustnej	< 1	9	< 0,05
zespół ręka-stopa	5	< 1	< 0,05
wymioty	6	3	< 0,05
odwodnienie	3	3	NA
bóle jamy brzusznej	17	22	NA
trombocytopenia	5	< 1	< 0,05
hipokaliemia	21	19	NA
gorączka neutropeniczna	4	39	< 0,05
pacjent z przynajmniej jednym działaniem niepożądanym	55	47	< 0,05

NA – not applicable – nie dotyczy

Tabela 7. Chemioterapia uzupełniająca w III stopniu zaawansowania raka okrężnicy**Table 7.** Adjuvant chemotherapy in stage III of colon cancer

Badanie	Rodzaj leczenia	Liczebność populacji	Wyniki	Wartość p
Charles G [12] 1990	levamisol + 5-Fu vs levamisol vs obserwacja	1296	zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 41% w grupie leczonej 5-Fu + levamisol zmniejszenie śmiertelności o 33% w grupie leczonej 5-Fu + levamisol	$p < 0,0001$ $p \approx 0,006$
O'Connell J [17] 1998	5-Fu + LV + levamisol przez 6 mies. vs 5-Fu + LV + levamisol przez 12 mies. vs 5-Fu + levamisol przez 6 mies. vs 5-Fu + levamisol przez 12 mies.	915	większa skuteczność schematu trójlekowego (5-Fu, LV, levamisol) nad schematem dwulekowym (5-Fu, levamisol): 5-letnie przeżycia odpowiednio 70% i 60%; wydłużenie z 6 do 12 mies. okresu leczenia nie poprawiało skuteczności	$p < 0,01$
Andre T MOSAIC [19] 2004	oksalipiatyna + 5-Fu + LV (de Gramonta) vs 5-Fu + LV (de Gramonta)	2246	3-letni DFS w grupie otrzymującej FOLFOX 78,2 vs 72,9% w grupie otrzymującej LF 4-letni DFS w grupie otrzymującej FOLFOX 69,7 vs 61% w grupie otrzymującej LF	$p = 0,002$ $p = 0,0008$
Twelves C X-ACT [21] 2005	kapecytabina vs 5-Fu + LV	1987	wydłużenie DFS w grupie leczonej kapecytabiną (trend) w porównaniu z grupą lezoną schematem LF wydłużenie RFS w grupie leczonej kapecytabiną w porównaniu z grupą lezoną schematem LF OS pomiędzy grupami bez znamienności statystycznej w analizie wieloczynnikowej w grupie leczonej kapecytabiną w porównaniu z grupą lezoną schematem LF wydłużenie DFS i wydłużenie OS	$p = 0,05$ $p = 0,04$ $p = 0,07$ (NS) $p = 0,01$ $p = 0,02$
Kuebler JP NSABP C-07 [20] 2007	oksalipiatyna + 5-Fu + LV (Roswell Park) vs 5-Fu + LV (Roswell Park)	2492	3-letni DFS w grupie otrzymującej FLOX 76,1 vs 71,9% w grupie otrzymującej LF 4-letni DFS w grupie otrzymującej FLOX 73,2 vs 67,0% w grupie otrzymującej LF	$p = 0,0034$ $p = 0,0034$

DFS – disease-free survival – czas wolny od nawrotu choroby, 5-Fu – 5-fluorouracyl, LV – leukoworyna, NS – not significant – bez znaczenia (brak znamienności statystycznej), OS – overall survival – przeżycia całkowite, RFS – recurrence-free survival – czas do nawrotu choroby

Kapecytabina może być stosowana w tym stopniu zaawansowania:

- przy złej tolerancji schematu FOLFOX, zwłaszcza przy nasilonych objawach niepożądanych 3. i 4. stopnia zagrażających zdrowiu i życiu chorych,
- przy wystąpieniu reakcji alergicznej,
- zwłaszcza u osób powyżej 65. roku życia przy współistniejących ciężkich schorzeniach internistycznych.

Schemat LF zamiast kapecytabiny można rozważyć przy:

- pojawieniu się objawów niepożądanych, których nie można opanować mimo redukcji dawki i stosowania leczenia wspomagającego,
- redukcji dawki kapecytabiny powyżej 75% (spadek skuteczności – zmniejszenie dawek leków o ok. 20% ogranicza wskaźnik wyleczeń nawet o 50%) [24],
- poważnej reakcji uczuleniowej na lek.

Piśmiennictwo

1. Steward BW, Kleihues P. World cancer report. IARC Press, Lyon, France 2003: 198.
2. Nowacki M, Bielecki K, Drews M. Nowotwory jelita grubego. W: Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce. Szawłowski AW, Szmidt J (red.). Fundacja – Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa 2003; 226.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarnowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 2006. Rozdział 4; 43-6.
4. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ, et al. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. Ann Surg 2002; 236: 416-21.
5. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin 2004; 54: 295-308.
6. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1997; 40: 15-24.
7. Nowacki MP. Rak jelita grubego. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski M (red.). Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 889-907.

8. Ayanian JZ, Zaslavsky AM, Fuchs CS, et al. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for colorectal cancer in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1293-300.
9. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 219-25.
10. 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.
11. Prandi M, Lionetto R, Bini A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235: 458-63.
12. Charles G, Moertel MD, Fleming TR, et al. Levamisole and Fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Eng J Med* 1990; 322: 352-8.
13. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic Acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-63.
14. Gill S, Loprinzi LC, Sargent JD, 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.
15. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet* 2007; 370: 2020-9.
16. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *The Cochrane Library* 2009; 1. Database Syst Rev 2008; (3): CD005390.
17. O'Connell JM, Laurie AJ, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 295-300.
18. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole adjuvant therapy for colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 211 (abstr).
19. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
20. Kuebler JP, 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.
21. 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.
22. Maniadas N, Fragoulakis V, Pectasides D, et al. XELOX versus FOLFOX6 as an adjuvant treatment in colorectal cancer: an economic analysis. *Cur Med Res Opin* 2009; 25: 797-805.
23. Schmoll H-J, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of Capecitabine plus Oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102-9.
24. Siedlecki Piotr. Podstawy kliniczne chemioterapii nowotworów. *Onkologia kliniczna. W: Krzakowski M (red.). Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006; 167-8.*

Adres do korespondencji

lek. Rafal Stec
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel./faks +48 22 681 84 37
e-mail: drrafals@wp.pl