

Chemioterapia raka jelita grubego

40. Kongres Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej,

5–8.06.2004 r., Nowy Orlean, USA

Sprawozdanie

Chemotherapy of colorectal cancer

40th ASCO Annual Meeting, 5-8 June 2004, New Orleans, USA

A report

Długość życia chorych, u których rozpoznano raka jelita grubego, zależy w głównej mierze od zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania. W Stanach Zjednoczonych w 2003 r. odnotowano 105 500 nowych zachorowań na ten nowotwór, ok. 40 tys. chorych miało zaawansowanie regionalne tej choroby z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. 5-letni czas przeżycia chorych z miejscowym zaawansowaniem wynosił w latach 1992–1998 ok. 65 proc. [1]. Oznacza to, że u ok. 35 proc. tych chorych na pewno dojdzie do progresji nowotworu. Podstawowym sposobem leczenia chorych w regionalnym zaawansowaniu raka jelita grubego jest leczenie chirurgiczne. Oprócz radykalnego wycięcia guza z zachowaniem makroskopowym wymaganych marginesów poza guzem, istotne znaczenie dla przeżycia ma liczba wyciętych węzłów chłonnych wokół zmiany pierwotnej i dróg spływu chłonki. W węzłach chłonnych makroskopowo niezmiennych mogą być obecne mikroprzerzuty, które są odpowiedzialne w dalszej perspektywie za progresję choroby nowotworowej.

Na podstawie badania USGI (*United States Gastrointestinal Intergroup*) 3 411 chorych i FRANCIM (*Network of French Cancer Registries*) 1 081 chorych z wyciętym rakiem jelita grubego, gdzie poddano ocenie histopatologicznej średnio 11 węzłów chłonnych, stwierdzono, że czas przeżycia tych chorych wzrasta wraz z liczbą wyciętych węzłów chłonnych. Liczba wyciętych i ocenionych węzłów chłonnych jest istotna dla prawidłowej oceny stopnia zaawansowania choroby, a szczególnie jej zaawansowania regionalnego. Większa liczba wyciętych i ocenionych węzłów chłonnych zmniejsza ryzyko pozostawienia węzła lub węzłów z mikroprzerzutami, będącymi przyczyną progresji choroby, a tym samym skrócenia przeżycia chorych. Liczba ocenionych węzłów chłonnych ma istotne znaczenie przy kwalifikacji chorych do II stopnia zaawansowania raka jelita grubego. Obecnie przyjmuje się, że ujemna ocena minimum 14 węzłów chłonnych jest niezbędna, aby zakwalifikować chorego do II stopnia zaawansowania tej choroby przy wielkości guza T3 i T4. Istotnym czynnikiem prognostycznym jest też wielkość guza pierwotnego w jelicie grubym (3506, 3507) [1, 2].

Przy I stopniu zaawansowania, gdy naciek nowotworowy nie przekracza warstwy mięśniowej i przy braku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych odsetek wyleczeń po leczeniu chirurgicznym wynosi

ponad 90 proc., chorzy ci nie wymagają dalszego leczenia [1]. W przypadku przekraczania przez nowotwór ściany jelita grubego czy też obecności przerzutów w węzłach chłonnych ryzyko nawrotu miejscowego i tworzenia przerzutów odległych wzrasta.

W chwili obecnej nie ma wiarygodnych badań oceniających istnienie tzw. choroby resztkowej. Wyodrębnione czynniki ryzyka wznnowy miejscowej i rozsiewu choroby są obecnie podstawą w leczeniu popoperacyjnym chorych w II i III stopniu zaawansowania raka jelita grubego. Nigdy nie wiemy, u którego chorego dojdzie do progresji choroby, a czynniki ryzyka jedynie oceniają większe prawdopodobieństwo takiego zdarzenia.

CHEMIOTERAPIA UZUPEŁNIAJĄCA W II STOPNIU ZAAWANSOWANIA

Chemioterapia w II stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego jest leczeniem kontrowersyjnym. W 1999 r. w metaanalizie IMPACT (*International Multicenter Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials*) przedstawiono dane jednej z największych grup chorych w II stopniu zaawansowania. Analizie poddano 1 025 chorych randomizowanych do ramienia z 5-FU i leucoworyną, i do drugiego bez leczenia. Całkowite przeżycie 5-letnie w obu grupach wy-

nosiło odpowiednio 82 proc. w grupie z leczeniem i 80 proc. bez leczenia. 2-proc. zysk w przeżyciu nie miał istotności statystycznej. Inne analizy badań CO-1, CO-2, CO-3 i CO-4 prowadzone przez NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) także nie wykazały znamienności w porównaniu z grupą chorych nieleczonych [1].

W badaniu QUASAR C. McConkey i wsp., w którym zrandomizowano 3 238 chorych do dwóch ramion, z 5-FU/LV i drugie tylko z obserwacją, nie uzyskano znamienności statystycznej przeżycia pomiędzy dwoma ramionami, zysk w przeżyciu grupy poddanej chemioterapii uzupełniającej wynosił 1–5 proc. (3501) [2].

Obecnie trwające badania MOSAIC (FOLFOX4 — z 5-FU+LV+Oxaliplatyn) i CALGB (z przeciwciałem monoklonalnym 17-1A) nie przyniosły jednoznacznych danych o korzyściach z zastosowania leczenia uzupełniającego tej grupy chorych [1].

W chwili obecnej nie mamy przekonujących badań dotyczących stosowania chemioterapii uzupełniającej w grupie chorych w II stopniu zaawansowania choroby. Istnieją natomiast czynniki ryzyka, które korelują z wyższym odsetkiem późniejszych wznów miejscowych czy też tworzeniem przerzutów odległych. Do głównych czynników ryzyka należy zaliczyć: niedrożność przedoperacyjną, perforację ściany jelita grubego, wysoki poziom antygenu karcinoembrionalnego (CEA) przed zabiegiem operacyjnym, zróżnicowanie histologiczne G3, G4, wielkość guza pierwotnego T4, nacieki z komórek nowotworowych osłonek nerwowych, zatęsknienie komórek nowotworowych w świetle naczyń, wysoką frakcję S, brak niestabilności mikrosatelit, delecję 18q, uszkodzenie genu p53 [1]. Zastosowanie chemioterapii w tej grupie chorych wydaje się być zasadne w przypadku stwierdzenia jednego lub więcej ww. czynników ryzyka. Jednak nie jest to standard i chory decyzję o leczeniu uzupełniającego powinien podjąć razem z lekarzem. W chemioterapii stosuje się schemat leczenia taki sam jak w grupie III zaawansowania klinicznego raka jelita grubego.

CHEMIOTERAPIA UZUPEŁNIAJĄCA W III STOPNIU ZAAWANSOWANIA

Chemioterapia uzupełniająca w raku jelita grubego od samego początku była oparta na aktywności pochodnej fluoropirymidyny: 5-fluorouracylu. Opublikowana w 1988 r. metaanaliza wszystkich randomizowanych badań w leczeniu uzupełniającego raka jelita grubego nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w przeżywalności w porównaniu z grupą chorych nieleczonych, jednak wykazała tendencję wzrostu przeżyć całkowitych ze zmniejszeniem ryzyka zgonu wśród chorych, którzy takie leczenie otrzymali.

Pierwsze randomizowane badanie w leczeniu uzupełniającego raka okrężnicy w II i III stopniu zaawansowania klinicznego zostało przeprowadzone przez NSABP. Zgodnie z protokołem C-01 zrandomizowano ponad tysiąc pacjentów (56 proc. w stopniu III) do trzech ramion: z chemioterapią MOF (5-FU, semustyna, vinkrystyna), z immunoterapią BCG i bez leczenia uzupełniającego po leczeniu operacyjnym. Przeżycia 5-letnie były istotnie znamienne dla grupy z zastosowaną chemioterapią i wynosiły 67 proc., z immunoterapią 59 proc., bez leczenia uzupełniającego również 59 proc. Immunoterapia BCG nie miała znaczenia klinicznego, wynik był identyczny jak w grupie pozostającej w obserwacji po leczeniu chirurgicznym. Niestety, toksyczność chemioterapii MOF (białaczki, nerfopatie, zespoły mielodysplastyczne) była przyczyną braku akceptacji do uznania ww. schematu w leczeniu uzupełniającego [1].

Kolejnym lekiem, który został przebadany w badaniach randomizowanych NCCTG łącznie z 5-FU, był lewamizol. Badanie przeprowadzone przez NCI na grupie 929 chorych z rakiem okrężnicy w III stopniu zaawansowania klinicznego, w grupie chorych leczonych chemioterapią uzupełniająca z 5-Fu i lewamizolem dały po 3,5 roku obserwacji 33-proc. redukcję śmiertelności w porównaniu z grupą chorych pozostającą w obserwacji po leczeniu operacyjnym. Tendencja redukcji śmiertelności utrzymywała się i po 5 latach wynosiła 39 proc., była wysoce znamienna statystycznie. Toksyczność leczenia była akceptowalna i już w 1990 r. NCI zalecił stosowanie ww. leczenia uzupełniającego jako standardu w III stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego [1].

Kolejne badania były przeprowadzane z dodaniem leukoworyny do 5-FU. W badaniach NSABP C-04, gdzie porównywano przeżycia chorych po leczeniu uzupełniającego 5-FU + leukoworyna z 5-FU + lewamizol, nie otrzymano istotności statystycznej na korzyść któregoś z schematów, zaznaczyła się jednak tendencja do dłuższego przeżycia w grupie z 5-FU + leukoworyna. Dopiero w badaniu GI (*Gastrointestinal Intergroup*) 0089, w którym poddano randomizacji 3 759 pacjentów do IV ramion, badanie wykazało znamienne statystycznie różnicę w przeżyciu w ramieniu z 5-FU + leukoworyna + lewamizol nad ramieniem 5FU + lewamizol, ale nie było istotności statystycznej nad ramieniem 5-FU + leukoworyna (schemat *Mayo Clinic*). Te ramiona były porównywalne. Dodanie lewamizolu nie przynosiło korzyści pod postacią wydłużenia czasu przeżycia. Od tego badania standardem w leczeniu uzupełniającego III stopnia raka jelita grubego był schemat 5-FU + leukoworyna wg Mayo Clinic [1]. Badania dotyczące długości leczenia, jak też dawek leukoworyny dały odpowiedź na korzyść krótszego okresu leczenia (24 tyg.) oraz braku istotności statystycznej

przeżyć w zależności od wysokości stosowanych dawek leukoworyny.

Kolejne badania wykazały wyższą skuteczność zastosowania schematu chemioterapii 5FU/LV wg de Gramonta (wlew ciągły 48-godz.) w porównaniu ze schematem *Mayo Clinic*.

W badaniu CALGB 89 803 poddano randomizacji 1 264 chorych w III stopniu zaawansowania raka jelita grubego, u których podano schemat chemioterapii IFL (irinotekan/5-FU/leukoworyna), nie osiągnięto oczekiwanego rezultatu. Chemioterapia okazała się toksyczna, odnotowano 2,8 proc. śmiertelności, przy akceptowalnej do 1 proc. Zastosowanie irinotekanu w leczeniu uzupełniającym wymaga dalszych badań (3500) [1, 2].

Kolejnym badanym lekiem, zarejestrowanym do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w I, jak też w II linii chemioterapii jest oxaliplatyna. Oxaliplatyna jest zaliczana do III generacji platynoidów, jest aktywna w raku jelita grubego. Głównym efektem ubocznym ograniczającym czas jej stosowania jest neurotoksyczność, która zwiększa się wraz z całkowitą podaną dawką tego leku pacjentowi. Jej toksyczność dla dawki skumulowanej powyżej 1 020 mg/m² wynosi 20 proc. W badaniu GRECOR, w którym w dwóch ramionach zrandomizowano 2 200 pacjentów (60 proc. w stopniu III) odnotowano po 3 latach badania istotnie znamienne przeżycie w grupie z oxaliplatyną podaną w schemacie FOLFOX4 w porównaniu do ramienia z LV5FU2. Całkowite przeżycia wynosiły odpowiednio 71,8 proc. i 65,5proc., $p < 0,01$ [1]. T. Andre i wsp. w grupie zrandomizowanych 1 123 chorych w II i III stopniu zaawansowania raka jelita grubego do ramienia z 5FU/LV i 1 123 z 5FU/LV + oxaliplatin odnotowali istotną statystycznie różnicę w przeżyciach 3-letnich, wynoszącą odpowiednio: 72,9 i 78,2 proc., przy $p = 0,002$. Lepsze wyniki odnotowano u chorych w III stopniu zaawansowania choroby nowotworowej jelita grubego [3]. Toksyczność terapii jest akceptowalna. Czyżby nowy standard w III stopniu zaawansowania raka jelita grubego?

W badaniu randomizowanym fazy III, X-ACT z zastosowaniem kapecytabiny vs 5FU/LV *bolus* w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego, rozpoczętym w 1998 r. (rekrutacja 1998–2001), w którym zrandomizowano do ramienia z kapecytabiną 1 004 chorych, a do ramienia z 5FU/LV — 983 chorych, w analizie 3-letniej odnotowano ponad 3-proc. trend w kierunku przedłużenia czasu wolnego od choroby, który nie miał istotności statystycznej w porównaniu do chemioterapii *Mayo Clinic*. Odpowiednio wynosił on 64,2 proc. dla kapecytabiny i 60,6 proc. dla obowiązkowego standardu. Ponadto w obserwacji 3-letniej w ramieniu z kapecytabiną obserwowano ponad 3 proc. dłuższy czas przeżycia wolnego od nawrotu

choroby i 3,7-proc. trend w kierunku poprawy całkowitego czasu przeżycia przy bardziej korzystnym profilu toksyczności (3 509, 3 578) [2]. Z uwagi na powyższe cechy jak też doustną drogę podawania (tabletki), kapecytabina jest nowym lekiem zalecanym w stosowaniu terapii uzupełniającej chorych po operacji raka jelita grubego.

LECZENIE REGIONALNE

Obejmuje podawanie chemioterapii do jamy otrzewnowej poprzez żyłę wrotną czy też poprzez tętnicę wątrobową. Podanie chemioterapii tą drogą powoduje wzrost stężenia leku nie tylko w otrzewnej, lecz również poprzez żyłę wrotną lub tętnicę wątrobową w wątrobie (3527, 3660) [2].

W badaniu NSABP C-02 i Szwajcarskiej Grupy Onkologii Klinicznej SAKK u chorych w I, II i III stopniu zaawansowania podawano do żyły wrotnej 5-FU (mitomycynę w Szwajcarskiej Grupie Onkologii Klinicznej SAKK). Wykazano istotną korzyść w grupie chorych otrzymujących chemioterapię do żyły wrotnej i brak wpływu na tworzenie się przerzutów w wątrobie. Metaanaliza 10 randomizowanych badań, która obejmowała 4 tys. pacjentów, wykazała minimalną korzyść (4 proc.) w przeżyciach całkowitych 5-letnich w grupach chorych z zastosowanym leczeniem regionalnym [1]. Obecnie leczenie regionalne nie jest zalecane w leczeniu uzupełniającym tej grupy chorych.

CHEMIOTERAPIA ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO

Chemioterapia zaawansowanego raka jelita grubego jest oparta w chwili obecnej na trzech głównych lekach cytotoksycznych: oxaliplatynie, irinotekanie, 5-FU i jego doustnej pochodnej — kapecytabinie. 5-FU jest nierozłącznie stosowany z leukoworyną w schemacie de Gramonta. Ww. leki są zarejestrowane zarówno w chemioterapii I, jak też II rzutu zamiennie, w zależności od zastosowania. Przyjmuje się, że najbardziej efektywnym schematem w I linii jest schemat FOLFOX, a w II — FOLFIRI (3512, 3514, 3525, 3526, 3532, 3555) [2, 5]. Kapecytabinę można zamiennie włączyć w miejsce 5FU/LV. Przy stosowaniu ww. schematów średni czas przeżycia przekracza 20 mies. (3534, 3538, 3546, 3652, 3688) [2, 4]. Nową grupą leków, wydłużającą przeżycie chorych o kolejne 3 mies. po dodaniu do schematów podstawowych, są przeciwciała monoklonalne, np. przeciwko naskórkowemu receptorowi czynnika wzrostu (EGFR) — cetuximab (Erbix), jak też naczyniowemu endotelialnemu czynnikiowi wzrostu (VEGF) — bevacizumab (Avastin) — średni czas przeżycia może przekroczyć 24 mies. (3512, 3513, 3515, 3516, 3531) [2]. Efekty leczenia choroby uogól-

nionej nadal nie są zadowalające, wymagają kontynuacji dalszych badań w obrębie już istniejących leków oraz tworzenia nowych strategii leczenia tej grupy chorych.

MARKERY MOLEKULARNE

Badania przeprowadzane w ostatnich latach coraz bardziej pozwalają zrozumieć mechanizmy regulacji komórkowej oraz procesu przekształcenia komórki prawidłowej w komórkę nowotworową. W tym procesie bierze udział wiele genów i reakcji enzymatycznych. Badania nad działaniem powyższych mechanizmów pozwalają wyróżnić molekularne czynniki prognostyczne przebiegu raka jelita grubego, odpowiedź na zastosowane leczenie cytostatyczne lub brak takiej odpowiedzi.

Do złych czynników prognostycznych zaliczamy utratę heterozygotyczności na chromosomie 18. W badaniu materiału pooperacyjnego u chorych z rakiem jelita grubego w badaniu międzygrupowym (0035 i 0089) w 49 proc. przypadków stwierdzono obecność powyższej heterozygotyczności. Przeżycie 5-letnie w tej grupie wynosiło 50 proc., a w grupie bez utraty heterozygotyczności 69 proc. Była to różnica znamienna statystycznie i wynosiła $p=0,005$ [1].

Z kolei do dobrych czynników prognostycznych zaliczamy wysoki poziom niestabilności mikrosatelitarnej (MSI). W powyższym badaniu międzygrupowym, w którym przebadano materiał pooperacyjny raka jelita grubego 570 pacjentów, w 16,7 proc. stwierdzono obecność ww. korzystnego molekularnego czynnika rokowniczego. Przeżycie 8-letnie wynosiło w grupie z wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) 77 proc. przy 66-proc. przeżyciu w grupie z niskim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej. Interesujące jest przeżycie 5-letnie u chorych, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą, nie miało ono znamienności statystycznej w obu grupach chorych ($p=0,66$) i wynosiło 75,5 proc. dla grupy z wysokim poziomem MSI i 70,7 proc. dla grupy z niskim poziomem MSI. Z kolei w ramieniu badania u chorych, którzy nie otrzymali leczenia uzupełniającego, istniała różnica znamienna statystycznie w 5-letnich przeżyciach, która wynosiła $p=0,004$. W grupach chorych przeżycie 5-letnie wynosiło odpowiednio: 88 proc. – chorzy z wysokim poziomem MSI i 68,4 proc. – chorzy z niskim poziomem MSI [1]. To badanie precyzuje, którą grupę chorych należy poddać chemioterapii uzupełniającej, bowiem chorzy z niskim poziomem MSI odniosą największą korzyść z przeprowadzenia tego leczenia.

Korelacja między powyższymi mechanizmami wcale nie musi być taka prosta. Istnienie obok siebie dwóch czynników prognostycznych, np. wysokiego poziomu MSI i mutacji genu dla receptora typu II

transformującego czynnika wzrostu beta w raku jelita grubego (TGF- β 1), stanowi lepsze rokowanie co do przeżycia chorych. Przy powyższej konfiguracji czynników prognostycznych 5-letni średni czas przeżycia wynosił 74 proc. w porównaniu do 46 proc. w grupie chorych tylko z wysokim poziomem MSI, bez mutacji TGF- β 1 [1].

Wstępne badania sugerują, że oznaczenie poziomu wewnątrzguzowej ekspresji genu lub enzymu może mieć wartość prognostyczną do określenia skuteczności chemioterapii bądź jej braku. Taka korelacja istnieje w przypadku syntetazy tymidylowej lub dehydrogenazy dihydropyrimidynowej u chorych leczonych 5-FU i ERCC1 dla cisplatyny i oxaliplatyny (3519, 3520, 3581, 3588, 3605) [2]. Powyższe enzymy są celem dla ww. cytostatyków.

Trwające badania powoli przybliżają okres bardziej racjonalnego zastosowania chemioterapii. Miejmy nadzieję, że pozwolą wyodrębnić grupy chorych, którzy z takiego leczenia odniosą największą korzyść terapeutyczną, a u innych zostaną zastosowane inne, bardziej optymalne metody leczenia czy też nie będą oni wymagać toksycznego leczenia uzupełniającego lub paliatywnego, czyli tzw. indywidualizacji leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Perry MC. *American Society of Clinical Oncology, Educational Book. 40th Annual Meeting June 5-8, 2004 New Orleans, LA. Treat 2004 ASCO. VA: 181-92.*
2. Grunberg SM. *40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 5-8, 2004, Ernest N. Morial Convention Center New Orleans, Louisiana, Annual Meeting Proceedings. 2004 ASCO. Vol. 23; 246-77.*
3. Andre T, Boni C, Maunedi-Boudiaf L, et al. *Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343-51.*
4. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. *Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer 2004; 90 (6): 1190-7.*
5. Rothenberg L, Oza AM, Bigelow RH, et al. *Superiority of Oxaliplatin and Fluorouracil-Leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after Irinotecan and Fluorouracil-Leucovorin: Interim results of a phase III trial. J Clin Oncol 2003; 21: 2059-69.*

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Jan Korniluk
Klinika Onkologii WIM,
CSK MON
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel./faks +48 22 610 30 98