

Leczenie uzupełniające raka jelita grubego

Adjuvant therapy of colorectal cancer

Jan Korniluk, Gabriel Wcisło, Paweł Nurzyński, Rafał Stec, Lubomir Bodnar, Beata Obrocka, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Rak jelita grubego w Europie Zachodniej jest na trzeciej pozycji pod względem wszystkich zachorowań na nowotwory. Rocznie odnotowuje się ok. 200 tys. nowych przypadków, przy 100 tys. zgonów na ten nowotwór. Około 25 proc. chorych jest w IV stopniu zaawansowania choroby, ma przeżycie odległe. Według obliczeń statystycznych przyjmuje się, że 40–50 proc. nowo zdiagnozowanych chorych będzie miało chorobę przerzutową, a tylko ok. 3 proc. chorych będzie miało szansę 5-letniego przeżycia.

Polska należy do krajów o umiarkowanej zachorowalności na raka jelita grubego, przy czym ze znacznie niekorzystnym profilem procentowym rozpoznawania choroby w zaawansowanych etapach jej rozwoju.

Całkowite wyleczenie nieodłącznie jest związane z wczesnym wykryciem zmiany rozrostowej i jej radykalnym leczeniem. Szacuje się, że spośród 100 chorych z nowotworami złośliwymi ok. 20 wyleczonych zostanie po zastosowaniu leczenia chirurgicznego, kolejnych 20 po zastosowaniu radioterapii, a niespełna 10 po podaniu chemioterapii. Skuteczne leczenie nieodłącznie związane jest z wykryciem zmiany złośliwej w I i II stopniu klinicznego rozwoju choroby, czyli z dużym prawdopodobieństwem jej miejscowego zaawansowania. W krajach Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych na tym etapie rozwoju choroby jest rozpoznawanych 60–70 proc. nowotworów, praktycznie chorzy ci w większości nie wymagają żadnego specjalistycznego leczenia onkologicznego, jedynie okresowego monitorowania z wykonaniem podstawowych badań. Zaliczani są do grupy z dobrym rokowaniem i niskim ryzykiem nawrotu. Pozostałe 30–40 proc. źle rokujących chorych w III i IV stopniu choroby będzie wymagało intensywnego, złożonego i kosztownego leczenia onkologicznego.

W Polsce ww. proporcje statystyczne są odwrócone, bowiem u ok. 30 proc. chorych nowotwór rozpoznawany jest we wczesnej fazie (I–II stopień), natomiast aż ok. 70 proc. w stadium zaawansowanym (III – ok. 40 proc., IV – ok. 30 proc.). W Polsce ok. 50–60 proc. chorych jest zagrożonych pojawieniem się choroby przerzutowej w przyszłości, są to chorzy w II i III stopniu zaawansowania raka jelita grubego.

Od lat 80. XX wieku trwają badania z zastosowaniem cytostatyków, mające na celu zmniejszenie odsetka nawrotów tej choroby po leczeniu operacyjnym. Skuteczność leczenia chorych w II i III stopniu zaawansowania klinicznego choroby, przy braku przerzutów ocenia się na podstawie zmniejszenia ryzyka zachorowania w porównywalnych grupach poddanych różnym schematom chemioterapii.

Chemioterapia uzupełniająca w III stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego

W 1988 r. przeprowadzono metaanalizę wszystkich badań leczenia uzupełniającego u chorych poddanych temu leczeniu do 1986 r. Nie wykazano istotnej statystycznie poprawy liczby przeżyć w porównaniu z chorymi poddanymi tylko operacji. Dopiero w badaniu przeprowadzonym przez NCI (*National Cancer Institut*), w którym poddano leczeniu 929 pacjentów z rakiem okrężnicy w III stopniu i 318 chorych w II stopniu zaawansowania klinicznego, wykazano 39-procentowe zmniejszenie śmiertelności w grupie chorych, którzy po leczeniu operacyjnym byli poddani chemioterapii z zastosowaniem 5-FU z lewamizolem (przeżycie 5-letnie – 61 proc.); w porównaniu z grupą chorych poddanych tylko leczeniu operacyjnemu (przeżycie 5-letnie – 44 proc.) nie odnotowano znamienności w takich samych grupach chorych w II stopniu zaawansowania choroby, gdzie 7-letnie przeżycia objawowe w obu grupach wynosiły 72 proc. Przez ok. 10 lat zalecano leczenie lewamizolem + 5-FU jako standardowe leczenie uzupełniające chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego.

Dopiero opublikowanie wyników badania INT-0089 w 1998 r. było podstawą do zmiany standardu leczenia uzupełniającego z 5-FU + lewamizol na 5-FU + folian wapnia w niskich dawkach (schemat *Mayo Clinic*). Było to badanie 4-ramienne. Najlepsze wyniki odnotowano w grupach chorych z 5-FU z niskimi dawkami folianu wapnia i 5-FU z folianem wapnia i lewamizolem – redukcja śmiertelności o ok. 40 proc. w porównaniu z innymi ramionami chemioterapii. Wobec powyższych wyników zrezygnowano z dodania do chemioterapii lewamizolu.

Badania kliniczne III fazy z zastosowaniem nowych chemioterapeutyków, takich jak irinotekan, oksaliplatyna czy też kapecytabina w ostatnich latach wpłynęło na zmianę zalecanego schematu leczenia uzupełniającego. Nadal chemioterapia uzupełniająca jest oparta na 5-FU i folianie wapnia, do których dołączane są nowe, ww. cytostatyki. Jakkolwiek dotychczasowe badania III fazy po dołączeniu do 5-FU i folianu wapnia irinotekanu nie wykazały istnienia różnicy istotnej statystycznie w porównaniu z 5-FU i folianem wapnia (CALGBC89803, ACCORD-2 i PETACC-3), jednak ostateczne wyniki poznamy w przyszłości.

Badanie III fazy z zastosowaniem oksaliplatyny (*MOSAIC study*) jest bardzo obiecujące. W ocenie czasu wolnego od choroby po 4 latach obserwacji odnotowano istotnie statystyczną różnicę ($p < 0,001$) w grupie chorych poddanych chemioterapii z oksaliplatyną wg schematu Folfox-4 w porównaniu z gru-

pą 5-FU + folian wapnia. W 4-letniej obserwacji bez nawrotu choroby przeżyło 76,4 proc. chorych poddanych chemioterapii FOLFOX-4, a 69,8 proc. w ramieniu z 5-FU i folianem wapnia, redukcja śmiertelności wyniosła 23 proc. Folfox-4 jest obecnie zalecanym schematem w leczeniu uzupełniającym chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. Prowadzone są inne badania, które w przyszłości dadzą więcej danych na temat roli oksaliplatin w leczeniu uzupełniającym. Do tych badań zaliczamy badanie III fazy NSABP CO-7 z 5-FU/LV vs FLOX czy też XELOX (5-FU/LV vs kapecytabina + oksaliplatin), wyniki będą znane w 2007 r.

Następnym lekiem z pozytywną opinią do stosowania w leczeniu uzupełniającym jest kapecytabina (Xeloda). Opublikowane w 2004 r. wyniki badania III fazy X-ACT wprawdzie nie wykazały istotności statystycznej ($p=0,0528$) zastosowania kapecytabiny vs 5-FU/LV, jednak profil toksyczności, trend wzrostowy przeżycia czasu wolnego od nawrotu choroby były zdecydowanie korzystne dla ramienia z kapecytabiną. Całkowita różnica po 3 latach wyniosła 3,6 proc. na korzyść grupy chorych, u których zastosowano kapecytabinę.

Chemioterapia uzupełniająca w II stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego

Chemioterapia uzupełniająca w II stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego nie jest rutynowo zalecana do stosowania u wszystkich chorych. Jednak badanie III fazy QUASAR, opublikowane w formie streszczenia zjazdowego na kongresie ASCO w 2004 r. wykazało relatywny zysk pod postacią zmniejszenia nawrotów w obserwacji 5-letniej w grupie chorych, którzy otrzymali chemoterapię (5-FU/LV ± lewamisol) uzupełniającą, w porównaniu z grupą bez leczenia, przy istotności statystycznej $p=0,001$. Badanie objęło grupę 3 238 chorych w II stopniu zaawansowania choroby. Z kolei w badaniu III fazy MOSAIC (2004) oceniony statystycznie 3-letni okres wolny od nawrotu choroby nie wykazał takiej istotności w porównaniu 2 grup chorych otrzymujących chemoterapię. W 3-letniej obserwacji 87 proc. chorych otrzymujących chemoterapię wg schematu FOLFOX4 ($n=451$ pts) i 84,3 proc. otrzymujących LV5FU2 ($n=448$) było wolnych od choroby, ale nie było to istotne statystycznie. Przy czym podgrupa chorych z zaawansowaniem IIIa uzyskała porównywalne wyniki z podgrupą chorych z zaawansowaniem IIb. Inne badania fazy III nie potwierdziły jednoznacznie zysku z zastosowania chemioterapii w II stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. Leczenie uzupełniające jest nadal sprawą otwartą w tym stopniu zaawansowania choroby. Chorych należy kwalifikować indywidualnie, szczególnie w przypadku obecności czynników rokowniczo niekorzystnych, do których m.in. zaliczamy: stopień wielkości guza T4, brak oceny węzłów chłonnych Nx lub zbyt małą liczbę ocenionych węzłów (<8), niski stopień zróżnicowania komórek nowotworowych G3, zatępy naczynek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i chłonnych, naciek nerwów, młody wiek.

W przyszłości zostaną opublikowane wyniki trwających badań z zastosowaniem 5-FU/LV/oksalipatin/irinotekanu/kapecytabiny w różnych schematach i połączeniach z nowymi lekami tzw. terapii celowanej, przeciwciałami monoklonalnymi, jak bewacizumab (Avastin) i cetuksimab (Erbi-

tux). Niektóre schematy już mają pozytywną akceptację (FOLFOX, XELODA), a inne do takiego miana będą aspirować w przyszłości (FOLFIRI, XELOX, XELIRI) w połączeniach z bewacizumabem lub cetuksimabem. Badania w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego mają dynamiczny charakter, a publikacje wyników prób klinicznych w przyszłych latach dadzą odpowiedź co do najbardziej optymalnego cytostatycznego sposobu leczenia tej grupy chorych w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi czy też bez nich.

Piśmiennictwo

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al. Cancer: Principles Practice of Oncology. 7th edition. Philadelphia, USA, 2005: 1061-125.
- Tyczyński JE, Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Atlas umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 1991-1995. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa, 1998.
- Ferlay, et al. GLOBOCAN 2000: All of Europe.
- Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). ASCO 2004 (Abstract 3500).
- Ychou M, Raoul J, Douillard J, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). ASCO 2005 (Abstract 3502).
- Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). ASCO 2005 (Abstract 8).
- 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.
- Cassidy J, et al. *J Clin Oncol Proc. ASCO Late-breaking Abstract Book* 2004; 23: 14 (Abstract 3509).
- Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP, et al. A phase III trial comparing FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. ASCO 2005 (Abstract 3500).
- Twelves H., i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:2696-2704.
- Gray RG, Barnwell J, Hills R, et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *J Clin. Oncol Proc. ASCO* 2004; 23: 246 (Abstract 3501).
- Schmoll H, et al. ASCO 2006 Gastro-intestinal Cancers Symposium (Abstract 278).
- O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-5.
- Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 1735-43.