

Retrospektywna analiza wyników paliatywnej chemioterapii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego na tle danych z badań klinicznych

Krzysztof Adamowicz¹, Jacek Jassem²

Wstęp. Nowotwory jelita grubego są w skali świata drugą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami. Rozwój nowych leków w ostatnich latach rozszerzył możliwości leczenia tych nowotworów, jednak nie jest jasne, czy postęp ten dotyczy także chorych leczonych w ramach codziennej praktyki klinicznej. Dane dotyczące wyników paliatywnej chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce poza badaniami klinicznymi są skąpe.

Metody. Przeprowadzono analizę wyników paliatywnej chemioterapii, uwzględniającą odpowiedź na leczenie, czas przeżycia, toksyczność i jakość życia, u chorych na raka jelita grubego leczonych w dwóch ośrodkach w latach 2010–2013.

Wyniki. Przedmiotem badania było 165 chorych w wieku od 41 do 84 lat (średnia $61 \pm 8,7$ roku), spośród których 105 otrzymało chemioterapię z udziałem irynotekanu (CLF1/XELIRI), 41 — schematy zawierające oksaliplatynę (FOLFOX4/XELOX) i 19 — 5-fluorouracyl w monoterapii. Częściową odpowiedź uzyskano u 48 chorych (29%), stabilizację u 71 (43%), a u 46 chorych (28%) doszło do progresji. Mediana czasu przeżycia w całej grupie chorych wynosiła 14 miesięcy. Wyniki te są gorsze niż uzyskiwane we współczesnych badaniach klinicznych (odsetek odpowiedzi około 40%, mediana czasu przeżycia średnio około 17 miesięcy). Chemioterapia wielolekowa w porównaniu z jednolekową związana była z większą toksycznością ogółem ($p = 0,039$) oraz większym nasileniem biegunek ($p = 0,003$) i neuropatii obwodowej ($p < 0,001$). Nie stwierdzono widocznego wpływu chemioterapii na ogólną jakość życia.

Wnioski. Wyniki chemioterapii raka jelita grubego w codziennej praktyce mogą być gorsze od uzyskiwanych w prospektywnych badaniach klinicznych ze względu na inną populację leczonych chorych. Zastosowanie chemioterapii nie miało istotnego wpływu na jakość życia.

Chemotherapy for advanced colorectal patients: daily practice results may not reflect the outcomes of prospective clinical trials

Introduction. Colorectal cancer is the second cause of cancer deaths worldwide. The development of new drugs in recent years has improved the outcomes, but it is not clear whether this progress also includes patients managed in daily clinical practice. Treatment outcomes in patients with advanced colorectal cancer treated in Poland outside of clinical trials are scarce.

Methods. We analyzed the results of first-line chemotherapy in 165 patients with advanced colorectal cancer treated between May 2010 and December 2013 in two institutions.

Results. The mean patient age was 61 ± 8.7 years; 105 patients received irinotecan-based regimens (CLF1 or XELIRI), 41 oxaliplatin-based regimens (FOLFOX4 or XELOX) and 19 patients received single-agent 5-fluorouracil. A partial

¹Szpital Specjalistyczny w Wejherowie, Poradnia Onkologiczna i Chemioterapia

²Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika Onkologii i Radioterapii

Artykuł w wersji pierwotnej:

Adamowicz K, Jassem J. Chemotherapy for advanced colorectal patients: daily practice results may not reflect the outcomes of prospective clinical trials. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 285–292.

Należy cytować wersję pierwotną.

response was achieved in 48 patients (29%), stable disease in 71 (43%) and 46 patients (28%) progressed during treatment. Median survival in the entire group was 14 months. Respective average response rate and median overall survival in recent clinical trials were 39% and 17 months, respectively. Compared to single agent treatment, multi-drug chemotherapy was associated with increased general toxicity ($p = 0.039$), in particular with higher occurrence of diarrhea ($p = 0.003$) and peripheral neuropathy ($p < 0.001$). There was no apparent impact of chemotherapy on overall quality of life.

Conclusions. Treatment results of advanced colorectal cancer in daily practice may be worse than those obtained in prospective clinical trials. The use of palliative chemotherapy has no noticeable impact on quality of life.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 1: 10–18

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, chemioterapia, wyniki leczenia

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, treatment outcomes

Wstęp

Z liczbą ponad 1,3 mln nowych przypadków i prawie 700 tysięcy zgonów rocznie, rak jelita grubego jest trzecim najczęstszym nowotworem złośliwym w skali świata i drugą przyczyną zgonów nowotworowych [1]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce rozpoznaje się rocznie około 16 200 zachorowań na nowotwory jelita grubego [2]. Mimo pewnej poprawy we wczesnej diagnostyce i terapii w ostatnich dziesięcioleciach, nadal około połowa pacjentów umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania [3]. Szczególnie złe rokowanie dotyczy chorych z wielonarządowymi przerzutami, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego [4, 5]. W ostatniej dekadzie mediana czasu przeżycia chorych na uogólnionego raka jelita grubego otrzymujących leczenie systemowe w ramach badań klinicznych wzrosła z 12 do ponad 20 miesięcy [6, 7]. Tę poprawę uzyskano dzięki modyfikacji wcześniej stosowanych schematów leczenia, na przykład wprowadzeniu długotrwałego wlewu 5-fluorouracylu (5-FU) wraz z biomodulacją leukoworyną (LV) zamiast 5-FU podawanego wcześniej w krótkotrwałym wlewie [8], a także zastosowaniu nowych leków, takich jak irynotekan i oksaliplatyna [9]. Lepsze zrozumienie biologii raka jelita grubego doprowadziło także do rozwoju leków ukierunkowanych molekularnie — przeciwciała antyangiogenne bewacyzumabu i przeciwciała anty-EGFR — cetyksymabu i panitumumabu.

Do prospektywnych badań klinicznych z udziałem nowych leków włączane są jednak z reguły wyselekcjonowane grupy chorych, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych współistniejących chorób i z dobrą wydolnością narządową. Z kolei w codziennej praktyce klinicznej dużą część stanowią chorzy w podeszłym wieku, w gorszym stanie ogólnym i z licznymi dodatkowymi obciążeniami. Istotne jest zatem, czy wyniki przedstawiane w badaniach klinicznych można odnieść do osiągniętych w codziennej praktyce klinicznej. Oprócz takich wskaźników jak całkowite przeżycie czy przeżycie wolne od choroby, ważnym czynnikiem decydującym o wprowadzeniu nowego standardu klinicznego jest także

toksyczność leczenia i jakość życia leczonych pacjentów. Toksyczność leczenia jest rutynowo oceniana w badaniach klinicznych, natomiast jakość życia oceniana jest rzadziej. Dane dotyczące wyników paliatywnej chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce są skąpe. Niniejsze badanie, obejmujące dużą grupę chorych poddanych paliatywnej chemioterapii w ramach codziennej praktyki klinicznej, jest próbą oceny skuteczności leczenia w tej populacji.

Materiał i metody

Przedmiotem badania było 165 chorych na nieoperacyjnego, rozsianego raka jelita grubego (ICD10 od C18 do C20), którzy od maja 2010 roku do grudnia 2013 roku otrzymali paliatywną chemioterapię w Szpitalu Specjalistycznym w Wejherowie oraz w Wojewódzkim Centrum Onkologii w Gdańsku. Grupę tę stanowili chorzy mający pierwotny lub wtórny rozsiew nowotworu, którzy nie kwalifikowali się do resekcji zmian przerzutowych. Dane kliniczne uzyskano ze źródłowej dokumentacji. Przeanalizowano łącznie dokumentację 171 chorych, spośród których z dalszej analizy wyłączono 6 z niepełnymi danymi w dokumentacji medycznej.

Kliniczna baza danych zawierała następujące informacje: wiek, płeć, wykształcenie, palenie papierosów, spożywanie alkoholu, rodzinny wywiad nowotworowy, wzrost, masa ciała, nasilenie bólu, rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10 i zastosowane leczenie. Jako aktualnych palaczy tytoniu definiowano osoby, które wypalały co najmniej jeden papieros dziennie w ciągu 12 poprzednich miesięcy. Za byłych palaczy uznano osoby niepalące od co najmniej 12 miesięcy, a za osoby niepalące te, które nigdy wcześniej nie paliły nałogowo. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka definiowano jako zachorowanie na raka jelita grubego u krewnych pierwszego i/lub drugiego stopnia. Dane te uzyskano od chorych na podstawie wywiadu. Masę ciała i wzrost rejestrowano u wszystkich chorych w momencie rozpoczęcia leczenia. Odpowiedź oceniano przy użyciu skali RECIST 1.1 na podstawie kolejnych badań tomokompu-

terowych. Ocenę tę, niezależnie od wykonanych opisów, przeprowadził centralnie doświadczony lekarz radiolog.

Do analizy przyjęto dane dotyczące toksyczności leczenia według klasyfikacji działań niepożądanych WHO (World Health Organization), stwierdzone w planowanym pierwszym dniu kolejnego cyklu chemioterapii, bez względu na jej schemat. Toksyczność hematologiczną oceniano na podstawie rzeczywistych wyników badań laboratoryjnych, wykonywanych w dniu planowanego podania chemioterapii. Pozostałe działania niepożądane analizowano, wykorzystując zapisy z dokumentacji medycznej prowadzonej przez lekarza prowadzącego.

Jakość życia oceniano na podstawie polskiej wersji językowej formularza EORTC QLQ-C30 [10]. Chorzy wypełniali ankiety w ostatnim tygodniu poprzedzającym rozpoczęcie chemioterapii oraz w pierwszym tygodniu po jej zakończeniu.

W analizie wyników zastosowano podstawowe statystyki opisowe. Średnie arytmetyczne porównywano testem t-Studenta w przypadku dwóch zmiennych i na podstawie analizy ANOVA dla więcej niż dwóch zmiennych. W ocenie związku pomiędzy zastosowanym schematem leczenia a odpowiedzią na leczenie zastosowano regresję logistyczną (wiek, płeć, wywiad rodzinny, spożycie alkoholu, palenie tytoniu). Wartość p poniżej 0,05 uznano za znamienne statystycznie. Wykonano dodatkowo analizę regresji i korelacji zmiennych. Wyznaczono wystarczającą liczebność próby; nie wykonano walidacji zewnętrznej.

Związek poszczególnych czynników z czasem przeżycia chorych oceniano przy użyciu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa z testem ilorazu wiarygodności. Toksyczność i jakość życia chorych otrzymujących poszczególne schematy leczenia oceniono przy użyciu regresji logistycznej po uwzględnieniu wieku, płci, wywiadu rodzinnego, spożycia alkoholu i palenia papierosów. W ocenie jakości życia uwzględniono szczegółowe instrukcje podane przez EORTC. Do obliczeń statystycznych wykorzystano program Excel firmy Microsoft w wersji 2003 oraz program PQSTAT w wersji 1.4. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgody dyrektorów obu jednostek oraz Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku. Warunkiem jej uzyskania było przedstawienie bazy danych z zachowaniem pełnej anonimowości indywidualnych danych chorych.

Wyniki

Wiek chorych zawarty był w granicach od 41 do 84 lat (średnia $61 \pm 8,7$ roku), 53% stanowiły kobiety, 62% — chorzy z pierwotnie rozszanym nowotworem, a 82% — z pozaodbytniczą lokalizacją guza (tab. I). Spośród 165 chorych objętych badaniem, 98 (59%) otrzymało wcześniej poopercyjną chemioterapię, w tym 79 z udziałem oksaliplatyny.

U 105 chorych zastosowano chemioterapię z udziałem irynotekanu (CLF1/XELIRI), u 41 — schemat FOLFOX4/XELOX, a u pozostałych 19 — jednolekową chemioterapię 5-FU

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych

Cecha	Liczba
Stan sprawności	
0	79 (48%)
1	60 (36%)
2	26 (16%)
Lokalizacja	
odbytnica	30 (18%)
lokalizacja pozaodbytnicza	135 (82%)
Wiek (lata)	
41–50	10 (6%)
51–60	82 (50%)
61–70	46 (28%)
71–84	27 (16%)
Płeć	
kobiety	88 (53%)
mężczyźni	77 (47%)
Choroby nowotworowe w rodzinie	
tak	15 (9%)
nie	150 (91%)
Miejsce zamieszkania	
miasto	97 (59%)
wieś	68 (41%)
Palenie papierosów w wywiadzie	
tak	73 (44%)
nie	92 (56%)
Wykształcenie	
niższe niż średnie	48 (29%)
średnie	72 (44%)
wyższe	45 (27%)
Rozsiew nowotworowy	
pierwotny	102 (62%)
wtórny	63 (38%)
Schemat chemioterapii	
CLF1/XELIRI	105 (64%)
FOLFOX/XELOX	41 (25%)
LF/kapecytabina	19 (11%)

z biomodulacją leukoworyną. Zastosowany schemat leczenia nie miał związku z płcią ($p = 0,087$), miejscem zamieszkania ($p = 0,21$), paleniem papierosów ($p = 0,49$) oraz pierwotnym lub wtórnym uogólnieniem nowotworu ($p = 0,85$). U chorych w wieku powyżej 70 lat częściej stosowano jednolekową chemioterapię 5-FU ($p < 0,001$). Doustną drogę podawania leków stosowano częściej u chorych powyżej 70 roku życia i u mieszkańców wsi (p odpowiednio $< 0,001$ i $0,024$). U chorych w gorszym stanie ogólnym częściej stosowano chemioterapię jednolekową ($p < 0,001$). Nie znaleziono związku pomiędzy wiekiem a stanem ogólnym chorych ($p = 0,33$).

Tabela II. Czas przeżycia w zależności od czynników demograficznych i klinicznych (analiza wieloczynnikowa)

Zmienna	Współczynnik ryzyka (95% CI)	p
Stan sprawności ECOG	1,44 (1,11–1,88)	0,006
Schemat chemioterapii	0,72 (0,51–1,02)	0,067
Wiek	0,97 (0,94–1,00)	0,059
Wykształcenie	1,07 (0,83–1,38)	0,593
Płeć	0,98 (0,67–1,44)	0,933
Miejsce zamieszkania	1,01 (0,68–1,52)	0,94
Ośrodek leczący	1,03 (0,73–1,53)	0,97
Palenie papierosów	0,71 (0,48–1,05)	0,08
Odpowiedź na leczenie	0,44 (0,34–0,57)	< 0,001

Częściową odpowiedź uzyskano u 48 chorych (29%), stabilizację u 71 (43%), a u 46 (28%) doszło do progresji. W analizie parametrycznej i wieloczynnikowej odpowiedź na leczenie nie była związana ze stanem ogólnym ($p = 0,93$), wiekiem ($p = 0,65$), zastosowanym schematem chemioterapii ($p = 0,53$), wykształceniem ($p = 0,92$), płcią ($p = 0,37$), rodzajem uogólnienia choroby (pierwotne vs wtórne) ($p = 0,96$), paleniem papierosów ($p = 0,55$) i miejscem zamieszkania ($p = 0,38$).

Spśród 165 analizowanych chorych 17 nadal żyło w momencie przeprowadzenia analizy. Mediana czasu przeżycia w całej grupie wyniosła 14 miesięcy. W analizie wieloczynnikowej znamienne wpływy na czas przeżycia miały stan sprawności i odpowiedź na leczenie. Obserwowano także trend w kierunku krótszego przeżycia u chorych otrzy-

mujących jednolekową chemioterapię 5-FU i u chorych w podeszłym wieku (tab. II). Nie stwierdzano różnicy pomiędzy grupą otrzymującą oksaliplatynę i irynotekan ($p = 0,74$).

Do najczęstszych działań niepożądanych należały: toksyczność hematologiczna, w tym neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość, a także neuropatia obwodowa, wymioty i biegunki (tab. III). Rzadziej występowały zakażenia, utrata włosów, osłabienie i zaparcia. Ogólna toksyczność nie była związana ze stanem ogólnym ($p = 0,22$), płcią ($p = 0,35$), wykształceniem ($p = 0,13$), miejscem zamieszkania ($p = 0,56$), wywiadem rodzinnym ($p = 0,41$), paleniem papierosów ($p = 0,27$), pierwotnym lub wtórnym uogólnieniem nowotworu ($p = 0,85$), cukrzycą ($p = 0,11$), nadciśnieniem tętniczym ($p = 0,36$) i odpowiedzią na leczenie ($p = 0,79$). Toksyczność ogólna była natomiast zależna od rodzaju chemioterapii (chemioterapia jednolekowa w stosunku do wielolekowej; $p = 0,039$) oraz wieku (poniżej lub powyżej 65 lat; $p = 0,006$). Nie stwierdzono znamienych różnic w ogólnej toksyczności w grupach otrzymujących chemioterapię wielolekową (irynotekan vs oksaliplatyna; $p = 0,88$). Ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej było wyższe u chorych ze współistniejącą cukrzycą ($p = 0,039$). Wyższa toksyczność chemioterapii wielolekowej dotyczyła jedynie biegunek ($p = 0,003$) i neuropatii obwodowej ($p < 0,001$). Udział biegunek był wyższy u chorych otrzymujących chemioterapię z udziałem irynotekanu, z kolei neuropatia obwodowa występowała częściej u chorych otrzymujących oksaliplatynę.

Średnia liczba cykli chemioterapii w całej grupie chorych wyniosła 6 (zakres od 2 do 11 cykli). Liczba cykli nie była związana ze schematem leczenia ($p = 0,67$). U żadnego

Tabela III. Udział działań niepożądanych w zależności od schematu chemioterapii, znamienne różnice wyróżniono pogrubieniem

Toksyczność	Wskaźnik	Udział toksyczności 3 i 4 stopnia w odniesieniu do liczby podań chemioterapii			p
		CLF1/XELIRI	FOLFOX/XELOX	5-FU	
Wymioty	Liczba zdarzeń/liczba podań (%)	88/1074 (8,2%)	29/386 (7,5%)	13/191 (6,8%)	0,072
	Średnia toksyczność WHO (95% CI)	0,62 (0,48–0,77)	0,56 (0,44–0,69)	0,59 (0,46–0,72)	
Biegunka	Liczba zdarzeń/liczba podań (%)	125/1074 (11,6%)	35/386 (9,1%)	14/191 (7,3%)	0,003
	Średnia toksyczność WHO (95% CI)	1,31 (1,13–1,49)	0,60 (0,51–0,71)	0,70 (0,56–0,85)	
Infekcje	Liczba zdarzeń/liczba podań	48/1074 (4,5)	15/386 (3,7)	9/191 (4,7)	0,94
	Średnia toksyczność WHO (95% CI)	0,20 (0,11–0,30)	0,18 (0,11–0,25)	0,20 (0,1–0,31)	
Niedokrwistość	Liczba zdarzeń/liczba podań (%)	76/1074 (7,1%)	25/386 (6,5%)	9/191 (4,7%)	0,12
	Średnia toksyczność WHO (95% CI)	0,53 (0,43–0,63)	0,52 (0,43–0,62)	0,5 (0,37–0,63)	
Małopłytkowość	Liczba zdarzeń/liczba podań (%)	46/1074 (4,3%)	14/386 (3,6%)	5/191 (2,6%)	0,19
	Średnia toksyczność WHO (95% CI)	0,44 (0,33–0,54)	0,43 (0,35–0,51)	0,37 (0,26–0,48)	
Neutropenia	Liczba zdarzeń/liczba podań (%)	333/1074 (31%)	112/386 (29%)	50/191 (26%)	0,79
	Średnia toksyczność WHO (95% CI)	1,22 (0,99–1,4)	1,22 (1,08–1,36)	1,17 (0,98–1,37)	
Neuropatia obwodowa	Liczba zdarzeń/liczba podań (%)	31/1074 (2,9%)	37/386 (9,6%)	0/191 (0%)	< 0,001
	Średnia toksyczność WHO (95% CI)	0,23 (0,12–0,31)	0,65 (0,53–0,75)	0	

95% CI — przedział ufności 95%

Tabela IV. Jakość życia chorych przed leczeniem i po leczeniu, znamienne różnice wyróżniono pogrubieniem

Wskaźnik oceny	EORTC QLQ C- 30 przed leczeniem Średnia (odch. stand.)	EORTC QLQ C- 30 po leczeniu Średnia (odch. stand.)	p
Ogólna jakość życia/stan zdrowia	65 (18,5)	66 (17,4)	0,78
Funkcje fizyczne	78 (16,7)	80 (14,9)	0,43
Rola	87 (19,9)	87 (18,2)	0,73
Funkcje emocjonalne	76 (12,6)	78 (10,8)	0,67
Funkcje poznawcze	94 (11,3)	92 (13,3)	0,82
Funkcje społeczne	85 (24,9)	85 (22,8)	0,76
Objawy			
Zmęczenie	21 (22,8)	26 (19,6)	0,08
Nudności/wymioty	5,5 (12,7)	7,0 (11,2)	0,15
Ból	21 (19,4)	17 (18,3)	0,03
Duszność	8,2 (11,2)	10 (12,2)	0,67
Bezsenna	36 (29,0)	37 (28,0)	0,89
Brak apetytu	9,0 (19,0)	11 (18,3)	0,73
Zaparcia	7,5 (13,5)	6,3 (14,3)	0,81
Biegunka	6,5 (8,2)	15 (22,4)	< 0,001
Problemy ekonomiczne	38 (28,0)	39 (26,7)	0,62

z chorych w trakcie leczenia nie doszło do zgonu toksycznego. Chemioterapię, z powodu toksyczności, odznaczono 306 razy (15,1% podań). Poważne działania niepożądane (3 i 4 stopień według WHO) wystąpiły u 89 chorych (54%). Najczęstszymi przyczynami odroczeń były: neutropenia (73,3% odroczeń, w tym gorączka neutropeniczna 2,3%), biegunka (8,5%), niedokrwistość (6,5%), małopłytkowość (4,9%) i neuropatia (4,9%). Z kolei najczęstszymi przyczynami obniżenia dawki, które dotyczyło 9 chorych (5,4%), była neuropatia obwodowa (6 chorych) i gorączka neutropeniczna (3 chorych). U 3 chorych (1,8%) leczenie przerwano z powodu neuropatii. Nasilenie bólu przed leczeniem i po leczeniu nie różniło się znamienne (p = 0,34) i nie miało związku z odpowiedzią na leczenie (p = 0,09).

Ponieważ formularze jakości życia wydawano pacjentom od stycznia 2013 roku, ten aspekt uwzględniono tylko u 49 chorych. Średni wiek tej grupy wyniósł 61 ± 7,9 roku. Jakość życia nie była związana z wiekiem, płcią, miejscem zamieszkania i odpowiedzią na leczenie. Ze względu na małą liczebność tej grupy chorych nie analizowano odrębnie jakości życia w podgrupach otrzymujących poszczególne schematy chemioterapii. W odniesieniu do całej grupy w trakcie leczenia obserwowano jedynie zwiększenie nasilenia biegunek i zmniejszenie dolegliwości bólowych (tab. IV).

Chemioterapię drugiej linii zastosowano u 148 chorych (90%). 16 chorych nie otrzymało chemioterapii drugiej linii z powodu złego stanu ogólnego, a jeden odmówił dalszego leczenia (tab. V). Drugą linię chemioterapii rzadziej stosowano u chorych, którzy w pierwszej linii otrzymali jednolekową chemioterapię 5FU. W przypadku zastosowania w pierwszej

linii chemioterapii z udziałem irynotekanu, w kolejnej stosowano schemat z oksaliplatyną, ewentualnie z dodatkiem bewacyzumabu. Z kolei po zastosowaniu w pierwszej linii schematu zawierającego oksaliplatynę, w drugiej linii najczęściej stosowano irynotekan.

Czas przeżycia chorych, u których zastosowano tylko jedną linię leczenia, był krótszy w porównaniu z tymi, u których stosowano kolejne linie chemioterapii (mediana odpowiednio: 10,5 i 14,1 miesiąca; p < 0,01). Czas przeżycia chorych otrzymujących w pierwszej linii irinotekan, a w drugiej oksaliplatynę, był podobny w porównaniu z odwrotną sekwencją (mediana odpowiednio 13,8 i 13,6 miesiąca, p = 0,31). Mediana czasu przeżycia chorych, którzy w drugiej linii otrzymali bewacyzumab, wyniosła 14,1 miesiąca. Czas przeżycia chorych, którzy otrzymali dwie linie leczenia z udziałem i bez udziału bewacyzumabu, był podobny (p = 0,73). Obecność mutacji genu *RAS* oceniono u 93 chorych (56%), w tym mutacji nie stwierdzono u 45 (48%). W tej grupie 39 chorych w trzeciej linii leczenia otrzymało przeciwciała monoklonalne anty-EGFR, cetuksymab lub panitumumab.

Dyskusja

W przedstawionym materiale mediana czasu przeżycia wyniosła 14 miesięcy. Wyniki leczenia mierzone czasem przeżycia i odpowiedzią na leczenie były nieco gorsze w porównaniu z uzyskiwanymi obecnie w prospektywnych badaniach III fazy, w których mediana czasu przeżycia średnio wyniosła 16,9 miesiąca (tab. VI). Odsetek odpowiedzi na leczenie w naszym materiale (29%) był znacząco niższy od uzyskiwanych w badaniach klinicznych (średnia 39%; tab. VI).

Tabela V. Schematy leczenia drugiej i trzeciej linii w zależności od pierwszorazowej chemioterapii

Pierwsza linia (liczba chorych)	Druga linia (liczba chorych)	Trzecia linia (liczba chorych)
CLF1/XELIRI (105)	FOLFOX4/XELOX (76)	Cetuksymab/panitumumab (28)
	FOLFOX4 + bewacyzumab (26)	Cetuksymab/panitumumab (8)
	Nie zastosowano (3)	Nie dotyczy
FOLFOX4/XELOX (41)	CLF1/XELIRI (36)	Cetuksymab/panitumumab (3)
	LF3 (1)	Nie zastosowano (3)
	Nie zastosowano (4)	Nie dotyczy
LF3 (19)	XELOX (1)	Nie zastosowano (1)
	CLF1 (8)	Nie zastosowano (8)
	Nie zastosowano (10)	Nie dotyczy

Zgodnie z oczekiwaniami czas przeżycia chorych, którzy otrzymali dwie lub więcej linii leczenia, był dłuższy niż u chorych, którzy zakończyli leczenie po podaniu pierwszej linii. Najpewniej jest to w dużym stopniu wynikiem różnic w charakterystyce klinicznej obu grup, bowiem na ogół do drugiej linii leczenia nie kwalifikuje się chorych w złym stanie ogólnym i z szybką progresją. Retrospektywny charakter badania nie pozwala natomiast na ocenę rzeczywistego wpływu chemioterapii drugiej linii na czas przeżycia.

Wyniki uzyskane w niniejszej analizie wydają się gorsze niż w badaniach klinicznych, jednak spostrzeżenie to należy interpretować bardzo ostrożnie z powodu ograniczeń związanych z porównywaniem retrospektywnych serii chorych. Dobór chorych w naszym materiale nie zawierał formalnych ograniczeń dotyczących np. stopnia sprawności, obciążenia współistniejącymi chorobami czy innych, stosowanych zazwyczaj w badaniach klinicznych. W badanej grupie znalazło się 27 chorych w wieku powyżej 70 lat, w tym czterech powyżej 80 lat; w tych grupach wiekowych często występują współistniejące przewlekłe choroby. Można więc z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że cechy kliniczne chorych w naszym materiale były odmienne niż w prospektywnych badaniach klinicznych. Po drugie, w analizowanej grupie stosowano standardowe schematy oparte na irynotekanie i oksaliplatinie, a także biomodulowane schematy z zastosowaniem jednolekowej chemioterapii 5-FU, które mogą być mniej skuteczne niż schematy stosowane w badaniach klinicznych. Po trzecie, przeprowadzona analiza ma kilka istotnych ograniczeń. Aczkolwiek dane dotyczące przeżycia były zbierane w należyty sposób (tylko 17 pacjentów miało obserwacje cenzurowane), to z uwagi na retrospektywny charakter badania w analizie nie uwzględniono np. współistniejących chorób przewlekłych czy przebytych zabiegów operacyjnych. Potencjalną przyczyną niższych odsetków remisji mogło być także wykonywanie wyjściowych badań TK średnio 3,8 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia, co odbiega od wymogów badań klinicznych.

Niezależnie od odmiennej charakterystyki klinicznej chorych leczonych w rutynowej praktyce i w badaniach

klinicznych istotna jest także reprezentatywność badanej populacji w stosunku do ogółu chorych z tym samym rozpoznaniem w danym kraju. Zdecydowana większość (94%) zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce dotyczy osób po 50 roku życia, a 75% — osób po 60 roku życia. Zachorowalność wśród mężczyzn jest 1,5–2 razy wyższa niż u kobiet [2]. W niniejszym badaniu, mimo braku formalnych ograniczeń w doborze do leczenia, przeważały kobiety oraz chorzy w wieku od 51 do 70 lat, a średni wiek wynosił 61 lat. Można przypuszczać, że jest to odzwierciedlenie rzeczywistych cech demograficznych chorych na zaawansowanego raka jelita grubego kwalifikowanych w Polsce do paliatywnej chemioterapii.

W przedstawionym materiale u 1,8% chorych leczenie przerwano z powodu toksyczności, a u 5,4% zmniejszono dawki chemioterapii. Poważne działania niepożądane (3 i 4 stopień według WHO) wystąpiły u 89 chorych (54%). U 23 chorych wystąpiły co najmniej dwa poważne objawy niepożądane. Wyniki te nie odbiegają istotnie od uzyskiwanych w dużych badaniach klinicznych [6, 8, 9, 11–15]. Przedstawione przez nas dane dotyczące toksyczności mogą być jednak zaniżone z kilku powodów. Po pierwsze, w naszym materiale niektóre objawy, takie jak np. osłabienie i zmęczenie, odnotowywano bardzo rzadko. Może to wynikać z ich pominięcia w dokumentacji lekarskiej. Aczkolwiek u 12 chorych (7,3%) zanotowano ubytek masy ciała wymagający zmniejszenia dawek chemioterapii, nie towarzyszyły temu wpisy dotyczące utraty łaknienia, zaburzeń przewodów pokarmowych czy innych objawów mogących być przyczyną zmniejszonego łaknienia. Nie odnotowywano także stanu psychicznego chorych, w tym obniżonego nastroju czy zaburzeń snu. Niepełne informacje dotyczące tych działań niepożądanych wynikają z retrospektywnego charakteru naszego badania, a co za tym idzie — z gorszej jakości zbierania danych w porównaniu z prowadzoną na bieżąco dokumentacją wymaganą w badaniach klinicznych. Niezależnie od tego w naszym materiale stwierdzono większy odsetek gorączek neutropenicznych oraz neuropatii obwodowych w stopniu 3 i 4 w stosunku do danych z piśmiennictwa [11–15], przy

Tabela VI. Wyniki paliatywnego leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w badaniach III fazy od 1998 roku, z wyłączeniem badań z użyciem terapii celowanych (szczegółowe dane i piśmiennictwo dostępne u autorów)

Autor	Rok	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Mediana czasu przeżycia (miesiące)	Odsetek odpowiedzi	Liczba chorych
Kohne	1998	RR	19,6	44%	236
Bandealy	1998	RR	12,0	13%	182
Borner	1998	OS	12,4	22%	309
Glimelius	1998	RR, toksyczność	BD	27%	203
Cocconi	1998	RR, OS, TTP	12,3	19%	495
Aranda	1998	RR	12,0	30%	306
Colucci	1999	RR and OS	12,0	24%	204
Hausmaninger	1999	RR, OS, TTP	12,6	36%	249
Giacchetti	2000	RR	19,9	53%	200
Douillard	2000	RR	17,4	49%	387
de Gramont	2000	PFS	16,2	51%	420
Saltz	2000	PFS	14,8	39%	683
Sobrero	2000	RR	14,8	32%	214
Hoff	2001	RR	13,3	25%	605
O'Dwyer	2001	Toksyczność	14,8	16%	1120
Van Cutsem	2001	RR	13,2	19%	602
Blanke	2002	TTP	16,8	26%	382
Punt	2002	PFS	13,4	29%	365
Schilsky	2002	OS	14,5	12%	981
Comella	2002	OS	14,8	36%	234
Douillard	2002	OS	13,4	15%	816
Kohne	2003	OS	13,7	17%	497
Tournigand	2004	PFS	21,5	56%	220
Goldberg	2004	TTP	19,5	31%	795
Comella	2005	RR	18,9	44%	274
Colucci	2005	RR	15,0	34%	360
Kohne	2005	PFS	20,1	62%	430
Tournigand	2006	PFS	21,2	59%	620
Hospers	2006	RR	13,8	34%	302
Souglakos	2006	OS	21,5	43%	285
Giacchetti	2006	OS	19,6	42%	564
Falcone	2007	RR	22,6	60%	244
Diaz-Rubio	2007	TTP	20,8	46%	348
Porschen	2007	PFS	18,8	54%	474
Seymour	2007	OS	15,4	BD	2135
Glimelius	2008	PFS	19,0	49%	567
Cassidy	2008	PFS	19,8	48%	2034
Gamelin	2008	RR	22,0	34%	208
Aranda	2008	RR	21,6	57%	346
Cunningham	2008	OS	15,9	54%	725
Chibaudel	2009	PFS	23,8	60%	210
Madi	2012	OS	15,4	BD	2397
Qvortrup	2010	Toksyczność	17,6	56%	141
Labianca	2011	OS	18,0	42%	337
Średnia			16,9	39%	

OS — całkowite przeżycie; PFS — przeżycie wolne od progresji; TTP — czas do progresji; RR — odsetek odpowiedzi; BD — brak danych

wyraźnie niższej liczbie tych działań w stopniu 1 i 2. Z kolei w odniesieniu do danych opartych na mierzalnych parametrach, takich jak morfologia krwi obwodowej, nie było podobnych rozbieżności. Dodatkowo można przypuszczać, że niektórzy chorzy z powodów pozornie niezwiązanych z leczeniem przeciwnowotworowym zgłaszali się do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej lub innych jednostek opieki zdrowotnej, przez co objawy te mogły zostać pominięte w niniejszej analizie.

Zaledwie u 9 chorych (5,5%) zaszła konieczność hospitalizacji w trakcie leczenia. We wszystkich przypadkach było to związane z niedokrwistością wymagającą przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Wyniki te wskazują, że paliatywną chemioterapię chorych na raka jelita grubego można w większości przypadków prowadzić bezpiecznie w warunkach ambulatoryjnych. Warto podkreślić, że chorzy leczeni w obu instytucjach przy użyciu schematów z udziałem irynotekanu rutynowo otrzymywali atropinę, a w przypadku pojawienia się neuropatii obwodowej — odpowiednie leczenie łagodzące. U większości chorych prowadzono też profilaktykę wtórną przy użyciu granulocytowych czynników wzrostu, co zmniejszyło ryzyko istotnych klinicznie kolejnych epizodów neutropenii. Związek nasilenia neuropatii z cukrzycą należy traktować z dużą ostrożnością ze względu na niewielką grupę chorych z rozpoznaniem cukrzycy (11 chorych). Większa toksyczność chemioterapii wielolekowej jest zrozumiała i zgodna z danymi z piśmiennictwa. Przedstawione dane oraz ich interpretacja potwierdzają naszą hipotezę, że toksyczność leczenia obserwowana w codziennej praktyce klinicznej może być większa w porównaniu z wynikami raportowanymi w badaniach klinicznych.

W przedstawionym materiale chemioterapia nie miała istotnego wpływu na ogólną jakość życia chorych. Nie stwierdzono także związku pomiędzy odpowiedzią na leczenie i jakością życia. Już w poprzednich pracach wskazywaliśmy, że leczenie systemowe często nie ma istotnego wpływu na jakość życia u chorych na nowotwory otrzymujących paliatywne leczenie [16, 17]. Spośród poszczególnych objawów składających się na jakość życia istotne znaczenie mogła mieć towarzysząca chemioterapii biegunka. Z kolei zmniejszenie dolegliwości bólowych w trakcie leczenia należy interpretować ostrożnie. Po pierwsze, nie stwierdzono związku nasilenia bólu z odpowiedzią na leczenie, po drugie, analiza dokumentacji tych chorych wskazuje, że u większości z nich w przypadku nasilenia się bólu w trakcie leczenia intensyfikowano leczenie przeciwbólowe. W niniejszej analizie nie oceniano wpływu depresji i zaburzeń nastroju na ogólny stan zdrowia. Wcześniej udowodniono, że jakość życia mierzona testem EORTC QLQ-C30 jest istotnie gorsza u chorych na raka jelita grubego z wysokim poziomem lęku i depresji [18]. Wskazuje to na potrzebę oceny wpływu innych niż leczenie czynników na jakość życia chorych otrzymujących paliatywną chemioterapię z powodu nowotworów.

Przedstawiona analiza dostarcza także danych dotyczących wyboru sposobu leczenia chorych na rozlanego raka jelita grubego w codziennej praktyce klinicznej. Decyzję o podjęciu leczenia i o jego rodzaju podejmowali na podstawie aktualnych zaleceń terapeutycznych, a także swojej wiedzy i doświadczenia specjaliści w dziedzinie onkologii klinicznej. Większość chorych w pierwszej linii otrzymywała schematy chemioterapii zawierające leki nowszej generacji — irynotekan lub oksaliplatynę, przy czym przeważały te pierwsze (odpowiednio 64% i 25%). Rzadziej (19%) stosowano jednolekową chemioterapię zawierającą pochodne fluoropirymidyn, do której kwalifikowano najczęściej chorych w starszym wieku. Znacznie częstsze stosowanie w pierwszej linii schematów opartych na irynotekanie było w głównej mierze najpewniej spowodowane wcześniejszą pooperacyjną chemioterapią z udziałem oksaliplatyny. Pewne znaczenie mogły mieć także obowiązujące w Polsce wskazania refundacyjne dotyczące stosowania bewacyzumabu (możliwość zastosowania go w drugiej linii leczenia jedynie w skojarzeniu z oksaliplatyną). Równocześnie jednak większość leczonych w pierwszej linii irynotekaniem nie otrzymała w drugiej linii bewacyzumabu, co mogło być wynikiem jego ograniczonej dostępności lub niespełnienia kryteriów wymaganych w odpowiednim programie lekowym. Monoklonalne przeciwciała any-EGFR refundowane są w Polsce u chorych w trzeciej linii leczenia w przypadku nowotworów niewykazujących mutacji genów z rodziny RAS. W przedstawionym materiale większość chorych spełniających to kryterium otrzymała tę formę leczenia.

Wnioski

Przedstawione wyniki obrazują praktykę i skuteczność paliatywnego leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce. Wskazują one, że wyniki chemioterapii u chorych na nowotwory jelita grubego mogą być w codziennej praktyce klinicznej gorsze w porównaniu z uzyskiwanymi w badaniach klinicznych, obejmujących z reguły starannie wyselekcjonowane grupy chorych. Interpretacja tej obserwacji jest utrudniona z uwagi na retrospektywny charakter analizy i brak możliwości bezpośrednich porównań. Niezależnie od tego praca ta wskazuje na konieczność zachowania dużej ostrożności w ekstrapolowaniu wyników podawanych w piśmiennictwie do codziennej praktyki klinicznej.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr n. med. Krzysztof Adamowicz
Szpital Specjalistyczny w Wejherowie
Poradnia Onkologiczna i Chemioterapia
ul. Jagalskiego 10, 84–200 Wejherowo
tel.: +48 58 572 78 28
e-mail: krzys.adamowicz@gmail.com

Otrzymano: 30 marca 2016 r.

Przyjęto do druku: 6 kwietnia 2016 r.

Písmiennictwo

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M i wsp. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2012.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP i wsp. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34.
4. Biasco G, Derenzini E, Grazi GL i wsp. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 214–228.
5. Midgley R, Kerr D. Adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: who should receive therapy and with what? *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3: 283–289.
6. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD i wsp. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413–1418.
7. Aranda E, Valladares M, Martinez-Villacampa M i wsp. Randomized study of weekly irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil (FUIRI) versus biweekly irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) as first-line chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Study. *Ann Oncol* 2009; 20: 251–257.
8. Kohne CH, Wils J, Lorenz M i wsp. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3721–3728.
9. Tournigand C, André T, Achille E i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237.
10. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>.
11. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD i wsp. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047 (erratum in *Lancet* 355: 1372).
12. de Gramont A, Figuer A, Seymour M i wsp. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
13. Saltz LB, Cox JV, Blanke C i wsp. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
14. Kohne C, de Greve J, Bokemeyer C i wsp. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/FA/irinotecan +/- celecoxib in first line treatment of metastatic colorectal cancer. Safety results of the prospective multicenter EORTC phase III study 40015. *J Clin Oncol* 2005; 23: 252.
15. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R i wsp. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136–147.
16. Adamowicz K, Jassem J, Katz A i wsp. Assessment of quality of life in advanced breast cancer. An overview of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 554–558.
17. Saad ED, Adamowicz K, Katz A i wsp. Assessment of quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: an overview of recent randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 807–814.
18. Alacacioglu A, Binicier O, Gungor O i wsp. Quality of life, anxiety, and depression in Turkish colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18: 417–421.