

# Deeskalacja terapii systemowej zaawansowanego raka jelita grubego – uzasadniona praktyka kliniczna w aspekcie skuteczności i bezpieczeństwa

Aleksandra Grela-Wojewoda<sup>1</sup>, Renata Pacholczak-Madej<sup>1, 2</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>3, 4, 5</sup>,  
Marek Ziobro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, Kraków

<sup>2</sup>Zakład Anatomii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

<sup>3</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, 5. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Kraków

<sup>4</sup>Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza Modrzewskiego, Kraków

<sup>5</sup>Redakcja Naukowa, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Rak jelita grubego to jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce i stanowi trzecią przyczynę zgonów z powodu nowotworów zarówno u kobiet jak i mężczyzn. Terapia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka jelita grubego ma charakter paliatywny i powinna być prowadzona w sposób ciągły do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Z założenia, opieka paliatywna ma na celu wydłużenie czasu do zaostrzenia choroby i przeżycia całkowitego przy jednoczesnym zapewnieniu chorym odpowiedniej jakości życia. Długotrwałe stosowanie wielolekowej chemioterapii często wiąże się z występowaniem istotnej klinicznie toksyczności, dlatego deeskalacja leczenia systemowego jest obecnie przedmiotem licznych analiz. Badania oceniające wpływ leczenia podtrzymującego na przeżycie pacjentów dowodzą, że strategia ta jest cenną opcją u tych chorych, u których utrzymuje się dobry efekt kliniczny przy jednoczesnej redukcji toksyczności terapii. Szczególnie w kontekście trwającej pandemii SARS-CoV-2 monoterapia lub mniej agresywna terapia powinny być omawiane z chorymi.

**Słowa kluczowe:** zaawansowany rak jelita grubego, deeskalacja terapii, cetuksymab, panitumumab, bewacyzumab

## Wstęp

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów w Polsce i stanowi trzecią pod względem częstości przyczynę zgonów z powodu nowotworów u kobiet (7,6%) i mężczyzn (8%) [1]. Dzięki dołączeniu do klasycznej chemioterapii nowych leków biologicznych u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego (*metastatic colorectal cancer* – mCRC) osiągnięto znaczącą poprawę mediany w zakresie przeżyć całkowitych (obecnie około 24 miesiące, natomiast po metastazektomii – do 57 miesięcy) [2–5].

Nadal sporym problemem jest jednak toksyczność tego leczenia i jego wpływ na jakość życia (*quality of life* – QoL). Z powodu względnie ograniczonej dostępności do infuzorów w Polsce warunkiem bezpiecznej terapii jest kilkudniowa hospitalizacja, co powoduje niedogodności dla pacjentów i obciążenie systemu ochrony zdrowia. Dodatkowo pandemia SARS-CoV-2 przyczyniła się do poszukiwania rozwiązań mających na celu możliwe ograniczenie kontaktów pacjentów z pracownikami systemu ochrony zdrowia do niezbędnego minimum. W związku z tym deeskalacja leczenia chorych na

## Jak cytować / How to cite:

Grela-Wojewoda A, Pacholczak-Madej R, Wysocki WM, Ziobro M. *De-escalation of the systemic therapy in advanced colorectal cancer – justified clinical practice from the point of view of efficiency and safety.* NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 303–310.

mCRC – które z założenia jest długotrwałe i prowadzone do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności – jest przedmiotem dyskusji i analiz.

W niniejszym opracowaniu opisaliśmy wybrane aspekty z rozwoju embrionalnego jelita grubego, ponieważ stanowią one podstawę teoretyczną odmienności obserwowanych efektów leczenia. Ponadto przytaczamy przegląd badań dotyczących leczenia podtrzymującego oraz obowiązujące zalecenia polskie i europejskie w tym zakresie (z uwzględnieniem rekomendacji dotyczących leczenia w czasie pandemii SARS-CoV-2).

### Podstawy embriologiczne i anatomiczne

Jelito grube rozwija się z endodermy. W 4. tygodniu życia embrionalnego część głowową jelita zamyka błona gębowo-gardłowa, zaś część ogonową – błona stekowa. W wyniku fałdowania zarodka dochodzi do podziału prajelita na trzy części: jelito przednie (*foregut*), środkowe (*midgut*) i tylne (*hindgut*). Narządy przewodu pokarmowego unaczynione tętniczo przez pień trzewny (przełyk, żołądek, dwunastnica, wątroba, trzustka, drogi żółciowe) wywodzą się z jelita przedniego. Jelito cienkie oraz jelito grube od kątnicy do  $\frac{2}{3}$  długości okrężnicy poprzecznej powstaje z jelita środkowego (unaczynione tętniczo przez tętnicę kręzkową górną oraz unerwione przywspółczulnie przez nerw błędny). Pozostała część jelita grubego (od  $\frac{1}{3}$  lewej okrężnicy poprzecznej do kanału odbytu) wywodzi się z jelita tylnego i jest unaczyniona tętniczo przez tętnicę kręzkową dolną i unerwiona autonomicznie przez splot miedniczny (włókna przywspółczulne z jądra pośrednio-przyśrodkowego rdzenia kręgowego na poziomie S2–S4) [6, 7].

Te różnice embriologiczne przekładają się na odmienną charakterystykę raka rozwijającego się po prawej i po lewej stronie jelita grubego. Nowotwory prawostronne cechują się nieco gorszym rokowaniem, częściej dotyczą kobiet, osób starszych czy z zespołem Lyncha. Mają też większą liczbę mutacji somatycznych oraz mutacji w genach *BRAF*, *KRAS*, *PTEN*, *BRCA1*, a także potencjalnie są bardziej wrażliwe na immunoterapię. Z kolei guzy położone po lewej stronie rokuja lepiej, występują częściej u mężczyzn, osób młodszych, z rodzinną polipowatością gruczolakowatą, z mutacjami *APC*, *TP53*, *NRAS* [8, 9].

W analizach retrospektywnych badań klinicznych z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych wykazano odmienny efekt leczenia w zależności od położenia guza. W badaniu CRYSTAL zaobserwowano, że w przypadku prawostronnej lokalizacji nowotworu włączenie do leczenia cetuksymabu nie przynosi korzyści pod względem czasu do progresji choroby (*progression-free survival* – PFS) i przeżyć całkowitych (*overall survival* – OS). Natomiast przy lewostronnej lokalizacji raka dodatnie cetuksymabu wpłynęło na wydłużenie PFS i OS. W badaniu FIRE-3 u chorych z prawostronną lokalizacją guza nie zaobserwowano wzrostu skuteczności leczenia po dodaniu cetuksymabu lub bewacyzumabu do chemioterapii FOLFIRI

(5-fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan). Natomiast w przypadku guzów położonych po lewej stronie choroby leczenia cetuksymabem żyli istotnie dłużej (jednak bez różnic pod względem PFS) [10].

### Leczenie podtrzymujące/ deeskalacja chemioterapii

Leczenie chorych na mCRC ma charakter paliatywny i zwykle nie daje możliwości trwałego wyleczenia. Leczenie paliatywne powinno wydłużać PFS i OS, zapewniając odpowiednią jakość życia chorych. Długotrwałe stosowanie terapii wielolekowej często wiąże się z występowaniem istotnej toksyczności i wpływa na pogorszenie jakości życia. Koncepcja deeskalacji leczenia systemowego mCRC pojawiła się wiele lat temu, jeszcze przed erą leków biologicznych. W 2006 r. w badaniu OPTIMOX1 [11] udowodniono, że takie postępowanie pozwala na redukcję toksyczności przy zachowaniu skuteczności terapii. Aby zmniejszyć neurotoksyczność, którą powoduje oksaliplatyna, stosowano strategię *stop-and-go*. Chorym podawano schemat FOLFOX (oksalipiatyna, 5-fluorouracyl, folinian wapnia). W grupie A leczenie stosowano w sposób ciągły do progresji choroby, zaś w grupie B podawano 6 cykli pełnej terapii, po czym kontynuowano tylko fluoropirymidynę z folinianem wapnia (12 cykli; deeskalacja), a następnie powracano do terapii pełnym schematem FOLFOX (kolejne 6 cykli). W grupie, w której stosowano chemioterapię wielolekową (FOLFOX) w sposób ciągły, zaobserwowano nieco dłuższe PFS bez istotnego wpływu na OS (tab. I). Toksyczność według National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) 3. lub 4. stopnia stwierdzono u 54,4% chorych w grupie A oraz u 48,7% chorych w grupie B. Ponadto w grupie A neuropatię czuciową w 3. stopniu stwierdzono u 17,9% pacjentów, natomiast w grupie B – u 13,3% ( $p = 0,12$ ). Oznacza to, że taka strategia leczenia pozwoliła na redukcję neurotoksyczności oksaliplatyny, przy zachowaniu skuteczności całej terapii.

Z kolei w badaniu OPTIMOX2 [12] udowodniono, że czasowe, całkowite przerwanie chemioterapii wpływa niekorzystnie na skuteczność leczenia, dlatego nie powinno być stosowane. Porównano wyniki leczenia w dwóch grupach chorych. W jednej grupie, po zastosowaniu 6 cykli chemioterapii wg schematu FOLFOX całkowicie przerwano leczenie, a następnie – po progresji choroby – wznowiono terapię według tego samego schematu. W drugiej grupie leczenie stosowano w sposób ciągły, ale po 6 cyklach następowała deeskalacja ograniczająca liczbę podawanych leków do dwóch (fluorouracyl z folinianem wapnia), a powrót do pełnego schematu wielolekowego FOLFOX następował dopiero w przypadku progresji choroby (analogicznie jak w ramieniu B badania OPTIMOX1). Głównym punktem końcowym badania był czas trwania kontroli choroby (*duration of disease control* – DDC). Mediana DDC wyniosła 13,1 miesiąca u pacjentów leczonych w sposób ciągły i 9,2 miesiąca u pacjentów, u których czasowo przerwano terapię ( $p = 0,46$ ). Mediany PFS i OS były dłuższe w grupie leczonej

**Tabela I.** Zestawienie najważniejszych badań klinicznych z leczeniem podtrzymującym za pomocą przeciwciał monoklonalnych

Badanie	Interwencja	ITT	mPFS (miesiące)	HR PFS (95% CI)	mOS (miesiące)	HR OS (95% CI)
OPTIMOX1 [11] kombinacja leukoworyny (LV)	FOLFOX4 leczenie ciągłe vs. 6 cykli FOLFOX7 → 12 cykli 5FU/LV → FOLFOX7	311 vs. 309	9 vs. 8,7	1,06 (0,89–1,2)	19,3 vs. 21,2	0,93 (0,72–1,11)
OPTIMOX2 [12]	6 cykli FOLFOX7 → 5FU/LV vs. 6 cykli FOLFOX7 → obserwacja	98 vs. 104	8,6 vs. 6,6	0,61 brak danych	23,8 vs. 19,5	0,88
PRODIGE-9 [21]	12 cykli FOLFIRI + bewacyzumab → bewacyzumab vs. 12 cykli FOLFIRI + bewacyzumab → obserwacja	247 vs. 247	9,2 vs. 8,9	0,91 (0,76–1,09)	21,7 vs. 22	1,07 (0,88–1,29)
CAIRO3 [22]	6 cykli CAPOX + bewacyzumab → kapecytabina + bewacyzumab vs. 6 cykli CAPOX → obserwacja po PD (PFS1) CAPOX + bewacyzumab do PD (PFS2)	279 vs. 279	11,7 vs. 8,5	0,67 (0,56–0,81)	25,9 vs. 22,4	0,89 (0,73–1,07)
VELVET [24]	1–6 cykli FOLFOX7 + aflibercept → 5FU/LV/kapecytabina + aflibercept	48	9,3 (8,3–12,5)	–	22,2 (18,2–24,7)	–
SAPPHIRE [25]	6 cykli FOLFOX6 + panitumumab → FOLFOX6 + panitumumab, leczenie ciągłe vs. 6 cykli FOLFOX6 + panitumumab → 5FU/LV + panitumumab	56 vs. 57	9,1 vs. 9,3	0,93 (0,60–1,43)	nie osiągnięto	1,41 (0,69–2,88)*
VALENTINO [26]	8 cykli FOLFOX4 + panitumumab → 5FU/LV + panitumumab vs. 8 cykli FOLFOX4 + panitumumab → panitumumab	117 vs. 112	12 vs. 9,9	1,51 (1,11–2,07)	–	1,13 (0,71–1,81)
MACRO-2 [27]	FOLFOX6 + cetuksymab → cetuksymab vs. FOLFOX6 + cetuksymab, leczenie ciągłe	129 vs. 64	9 vs. 10	1,19 (0,80–1,79)	23 vs. 27	1,24 (0,85–1,79)
COIN-B [28]	FOLFOX + cetuksymab 12 tygodni → przerwa do PD vs. FOLFOX + cetuksymab 12 tygodni → cetuksymab	64 vs. 66	3,1 vs. 5,8	–	16 vs. 17,5	–
MACBETH [29]	FOLFOXIRI + cetuksymab → cetuksymab vs. FOLFOXIRI + cetuksymab → bewacyzumab	59 vs. 57	13,3 vs. 10,8	0,73 (0,46–1,17)	37,5 vs. 37	0,98 (0,52–1,87)
Jiang et al. [30]	9–12 cykli FOLFIRI + cetuksymab → obserwacja vs. 9–12 cykli FOLFIRI + cetuksymab → irynotekan + cetuksymab (M1) vs. 9–12 cykli FOLFIRI + cetuksymab → 6–12 cykli irynotekan + cetuksymab → cetuksymab (M2)	28 vs. 44 vs. 25	6,1 (M1) vs. 8,7 (M2)	–	–	–
NORDIC-7.5 [32]	8 cykli FLOX + cetuksymab → cetuksymab	152	8,0	–	23,2	–
Chan et al. [31]	2–12 cykli FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab → cetuksymab	15	6,8	–	17,0	–

CI (confidence interval) – przedział ufności; HR (hazard ratio) – hazard względny; ITT (intention-to-treat) – populacja badana; mOS (median overall survival) – mediana czasu przeżycia całkowitego; mPFS (median progression-free survival) – mediana czasu do progresji; FOLFOX – 5-fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna; 5FU/LV – 5-fluorouracyl + folinian wapnia; FOLFIRI – 5-fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan; CAPOX – kapecytabina + oksaliplatyna; FOLFOXIRI – 5-fluorouracyl + oksaliplatyna + oksaliplatyna; Nordic FLOX – 5-fluorouracyl (bolus) + folinian wapnia + oksaliplatyna; \* – wartość szacowana

w sposób ciągły (tab. I). Planowe całkowite odstawienie chemioterapii miało negatywny wpływ na skuteczność leczenia.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Berry'ego i wsp. [13] jednoznacznie wskazują, że deeskalacja nie pogarsza wyników leczenia wyłącznie wtedy, gdy kontynuuje się terapię podtrzymującą chemioterapią, nie zaś wtedy, gdy całkowicie przerywa się leczenie systemowe.

### Terapia biologiczna zaawansowanego raka jelita grubego

Pierwszym lekiem biologicznym, który dołączono do schematu ILF (irynotekan, fluorouracyl, folinian wapnia) i potwierdził on swoją skuteczność w badaniu III fazy, był bewacyzumab [14]. Lek ten jest humanizowanym przeciwciałem podklasy IgG, swoistym dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Wykazuje efekt antyangiogeny poprzez inaktywowanie wszystkich izoform VEGF oraz poprawia penetrację cytostatyków do guza poprzez zmniejszenie ciśnienia w jego wnętrzu [15]. W grupie chorych, w której dołączono bewacyzumab do chemioterapii, OS było dłuższe o około 5 miesięcy w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie chemioterapią (20,3 vs. 15,6 miesiąca). Kolejnym lekiem antyangiogenym, który wprowadzono do terapii, był aflibercept. Wiąże się on z VEGFA i VEGFB, i blokuje ich zdolność do przyłączenia do receptora. W drugiej linii leczenia, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI, aflibercept przyczyniał się do wydłużenia mediany PFS o około 2 miesiące, natomiast mediany OS o 1 miesiąc [16].

Istotny postęp w leczeniu systemowym mCRC nastąpił wraz z wprowadzeniem przeciwciał skierowanych przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu EGFR (*epidermal growth factor receptor*): panitumumabu i cetuksymabu. Panitumumab jest ludzkim przeciwciałem podklasy IgG2, a cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym. Leki te wykazują powinowactwo do EGFR i uniemożliwiają wiązanie ligandów przez EGFR, hamując szlak transdukcji sygnału EGFR/RAS/RAF/MEK do jądra komórkowego [17, 18]. Wystąpienie mutacji w genie *KRAS* lub *BRAF* powoduje, że szlak ten jest stale aktywny, niezależnie od aktywacji EGFR. Mutacje w genie *KRAS* występują u około 30–40% chorych na raka jelita grubego [19]. U tych osób leki przeciwko EGFR są nieskuteczne. W badaniu PRIME [3] udowodniono, że dołączenie terapii ukierunkowanej przeciwko EGFR do chemioterapii FOLFOX u chorych bez mutacji w genach *RAS* pozwala wydłużyć ich przeżycia do ponad 2 lat (26 vs. 20,2 miesiąca w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią). Natomiast w badaniu Van Cutsema i wsp. [20] potwierdzono, że w porównaniu z wyłączną chemioterapią chemioterapia FOLFIRI skojarzona z cetuksymabem stosowanym w pierwszej linii leczenia jest bardziej skuteczna.

### Leczenie podtrzymujące z bewacyzumabem

W badaniu III fazy PRODIGE-9 [21] u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu mCRC zastosowano chemioterapię

indukcyjną FOLFIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem. Następnie chorych z odpowiedzią na leczenie przydzielano do ramienia z terapią podtrzymującą bewacyzumabem (5 mg/kg co 2 tygodnie) lub do grupy poddanej wyłącznie obserwacji. W momencie progresji pacjenci otrzymywali 8 cykli FOLFIRI + bewacyzumab, a następnie kontynuowali leczenie podtrzymujące lub obserwację zgodnie z wcześniejszą randomizacją. Taka sekwencja leczenia była kontynuowana do czasu progresji choroby w trakcie chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był DDC. Mediana DDC wynosiła w obu ramionach badania 15 miesięcy, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy PFS i OS (tab. I).

W badaniu CAIRO3 [22] oceniano skuteczność leczenia podtrzymującego kapecytabiną z bewacyzumabem (vs. obserwacja) po podaniu 6 cykli chemioterapii CAPOX (kapecytabina, oksaliplatyna). W momencie progresji choroby (PFS1) pacjenci otrzymywali ponownie leki w schemacie CAPOX z bewacyzumabem aż do kolejnej progresji (PFS2 – pierwszorzędowny punkt końcowy). W ramieniu, w którym stosowano terapię podtrzymującą, stwierdzono wydłużenie PFS2 przy dobrej tolerancji leczenia (tab. I). Jedynie zespół „ręka–stopa” w grupie stosującej terapię podtrzymującą występował częściej. Na tej podstawie autorzy badania stwierdzili, iż leczenie podtrzymujące kapecytabiną z bewacyzumabem jest efektywne i nie wpływa negatywnie na jakość życia chorych.

Metaanaliza przeprowadzona przez Ma i wsp. [23] potwierdziła, że w wleczeniu podtrzymującym bewacyzumab jest skuteczny w skojarzeniu z chemioterapią.

### Leczenie podtrzymujące z afliberceptem

Dane dotyczące leczenia podtrzymującego z afliberceptem są bardzo ograniczone. W jednoramiennym badaniu prospektywnym II fazy VELVET [24] pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu mCRC otrzymywali FOLFOX z afliberceptem (1–6 cykli), a następnie leczenie podtrzymujące fluoropirymidyną z afliberceptem (4 mg/kg co 2 tygodnie), aż do progresji choroby lub wystąpienia toksyczności. W momencie progresji wznawiano terapię z oksaliplatyną. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS po 6 miesiącach. Po tym okresie 67,4% pacjentów (n = 33) nie miało progresji choroby, natomiast mediana PFS wynosiła 9,3 miesiąca (95% CI: 8,3–12,5). U 23% pacjentów wystąpiło nadciśnienie tętnicze w stopniu G3/G4.

### Leczenie podtrzymujące z panitumumabem

Aby ocenić skuteczność i możliwość deeskalacji chemioterapii w skojarzeniu z panitumumabem, przeprowadzono badanie II fazy SAPPHIRE [25]. U wszystkich chorych początkowo stosowano 6 cykli chemioterapii według schematu FOLFOX w skojarzeniu z panitumumabem, a następnie w jednej grupie (ramię A) kontynuowano pełny schemat leczenia, a w drugiej grupie (ramię B) deeskalowano terapię (do fluorouracylu z folinianem wapnia w skojarzeniu z panitumumabem). Leczenie podtrzymujące wiązało się z podobną skutecznością

po 6 cyklach w porównaniu z pełnym schematem FOLFOX z panitumumabem (PFS 9,1 vs. 9,3 miesiąca). Czasowe odstawienie oksaliplatyny pozwoliło zmniejszyć częstość istotnej klinicznie neurotoksyczności ( $\geq G2$ ; w ramieniu A i ramieniu B odpowiednio 57,4% vs. 9,3%).

W badaniu II fazy VALENTINO [26] oceniono skuteczność stosowania panitumumabu w monoterapii jako leczenia podtrzymującego. Początkowo wszyscy chorzy otrzymali 8 cykli schematu FOLFOX w skojarzeniu z panitumumabem. W następnym etapie nastąpiła deeskalacja terapii. W jednej grupie chorzy otrzymywali fluorouracyl z folinianem wapnia w skojarzeniu z panitumumabem, natomiast w drugiej grupie – panitumumab w monoterapii. Odsetki przeżyć 10-miesięcznych i mediana PFS osób leczonych panitumumabem z fluorouracylem i folinianem wapnia były istotnie większe w porównaniu z panitumumabem w monoterapii (przy nieznacznym wzroście toksyczności).

Wyniki powyższych badań potwierdzają zasadność leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem panitumumabu w skojarzeniu z fluorouracylem i folinianem wapnia – także jako skuteczną formę deeskalacji leczenia.

### Leczenie podtrzymując z cetuksymabem

W badaniu MACRO-2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia według schematu FOLFOX z cetuksymabem z następową monoterapią cetuksymabem podawanych co tydzień (ramię A) w porównaniu z ciągłą chemioterapią FOLFOX z cetuksymabem (ramię B). Pacjenci otrzymali średnio 1–8 cykli leczenia indukcyjnego. Po 9 miesiącach obserwacji potwierdzono *non-inferiority* porównywanych schematów pod względem czasu do progresji choroby ( $p < 0,1$ ), nie zaobserwowano różnic w medianie PFS, OS oraz odsetku obiektywnych odpowiedzi (*objective response rate* – ORR) – tab. I. Istotne działania niepożądane (*serious adverse events* – SAEs) odnotowano u 20% pacjentów ( $n = 25$ ) w ramieniu A oraz u 25% ( $n = 17$ ) w ramieniu B [27]. Wyniki badania potwierdziły równowartość leczenia ciągłego w porównaniu do leczenia podtrzymującego.

W badaniu COIN-B pacjentów, którzy przez 12 tygodni stosowali chemioterapię FOLFOX z cetuksymabem, podzielono losowo na grupę, w której leczenie przerywano całkowicie oraz grupę, w której kontynuowano leczenie podtrzymujące cetuksymabem (1 x tydzień). W chwili progresji na 12 tygodni wznawiano leczenie z wykorzystaniem schematu FOLFOX z cetuksymabem lub chemioterapią FOLFOX i ponownie je przerywano (lub stosowano wyłącznie cetuksymab). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii (*failure-free survival* – FFS). Mediana FFS wynosiła 12,2 miesiąca (95% CI: 8,8–15,6) w grupie z leczeniem przerywanym w porównaniu z 14,3 miesiąca (95% CI: 10,7–20,4) w grupie leczonej w sposób ciągły. Mediany OS i PFS w grupie wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat* – ITT) prezentuje tabela I. Częstość działań niepożądanych była

podobna w obu grupach. Według autorów badania terapia podtrzymująca cetuksymabem zapewniała lepszy efekt leczenia niż leczenie przerywane, pomimo braku istotności statystycznej [28].

Z kolei Cremolini i wsp. [29] przeprowadzili prospektywne badanie II fazy z randomizacją (MACBETH) oceniające efekt leczenia podtrzymującego cetuksymabem (ramię A) lub be-wacyzumabem (ramię B) po chemioterapii indukcyjnej (do 8 cykli) schematem FOLFOXIRI (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna, irynotekan) + cetuksymab. Badanie nie spełniło założonego punktu końcowego, którym była poprawa 10-miesięcznego czasu do progresji choroby z 50% do >70%. Mediany OS i PFS były porównywalne w obu ramionach (tab. I). Porównywalne były również działania niepożądane, za wyjątkiem toksyczności skórnej, którą częściej obserwowano w ramieniu A (20% vs. 3%,  $p = 0,03$ ). Pomimo tego, że nie osiągnięto punktu końcowego, autorzy stwierdzili, iż intensywne leczenie indukcyjne z następową terapią podtrzymującą za pomocą leku biologicznego jest skuteczne.

W retrospektywnej analizie przeprowadzone przez Jiang i wsp. [30] pacjenci otrzymywali leki według schematu FOL-FIRI + cetuksymab i przechodzili do grupy kontrolnej lub kontynuowali leczenie podtrzymujące cetuksymabem z irynotekaniem (M1 – pierwsza grupa z leczeniem podtrzymującym). Po 6–12 cyklach leczenia podtrzymującego pacjenci z odpowiedzią na to leczenie ( $n = 21$ ) przechodzili do drugiej grupy (M2) z leczeniem podtrzymującym cetuksymabem w monoterapii kontynuowanej do progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez niepowodzenia (*failure-free survival* – FFS), który wyniósł 12,7 miesiąca (95% CI: 6–19,4) w grupie M1 w porównaniu z 3 miesiącami (95% CI: 2,6–3,4) w grupie kontrolnej. Mediany PFS zawarto w tabeli I. Autorzy badania stwierdzili, że terapia podtrzymująca cetuksymabem wydłuża FFS oraz jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Wyniki badań jednoramiennych z terapią podtrzymującą cetuksymabem podsumowano w tabeli I [31, 32]. W literaturze opisano ponadto kilka przypadków klinicznych, które potwierdzają skuteczność monoterapii cetuksymabem po wcześniejszej chemioterapii indukcyjnej [33, 34].

### Zalecenia polskie i zagraniczne

W krajowych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy opublikowanych w 2020 r. podkreśla się, że można rozważyć deeskalację leczenia, jednak jej wartości nie potwierdzono w badaniach prospektywnych z randomizacją. W szczególności należy tę strategię leczenia wziąć pod uwagę w przypadku wystąpienia toksyczności (polineuropatia po oksaliplatynie). Monoterapia lekiem biologicznym może skracać czas do progresji choroby, więc nie powinna być stosowana standardowo po podaniu kilku cykli chemioterapii, a dopiero gdy istnieją ku temu

przesłanki kliniczne (utrzymująca się dobra kontrola choroby w badaniach obrazowych przy nasilających się działaniach niepożądanych cytostatyków, zmęczenie chorego intensywnością leczenia) [35].

Według zaleceń European Society for Medical Oncology (ESMO) u chorych na mCRC nie należy przerywać leczenia. Standardem postępowania powinna być aktywna terapia podtrzymująca za pomocą fluoropirymidyny i leku biologicznego. Ograniczone dane dotyczące monoterapii przeciwciałami anti-EGFR nie pozwalają na jednoznaczne konkluzje. Każdą decyzję o eskalacji lub deeskalacji leczenia należy przedyskutować z chorym [36, 37].

### Leczenie podtrzymujące w czasie pandemii SARS-CoV-2

Zalecenia ogólne w odniesieniu do chorych leczonych paliatywnie w dobie pandemii COVID-19 stanowią, że leczenie powinno być kontynuowane. Jednak aby zapewnić bezpieczeństwo chorych, zaleca się modyfikowanie schematów leczenia (stosowanie terapii doustnej, metronomicznej lub deeskalacji).

Opublikowane stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczące postępowania w trakcie pandemii SARS-CoV-2 u chorych leczonych paliatywnie wskazuje na możliwość przerywania chemioterapii u tych osób, u których:

- utrzymuje się dobra kontrola choroby,
- maksymalnie wydłużono odstępy między cyklami leczenia lub
- zrezygnowano z wlewów dożylnych na rzecz podtrzymującego leczenia doustnego kapecytabiną.

Jeśli pacjenci są leczeni w ramach programów lekowych Ministerstwa Zdrowia, eksperci zalecają stosowanie u nich chemioterapii z lekiem biologicznym w odstępach 4-tygodniowych. Podkreślają jednak, że monoterapia lekiem anti-EGFR lub anti-VEGF jest mniej skuteczna niż jej skojarzenie z cytostatykami.

Ponadto wszyscy chorzy, u których w trakcie leczenia wystąpił epizod neutropenii w stopniu G3 według CTCAE, powinni otrzymać profilaktycznie czynniki wzrostu granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF). Zalecenie to odnosi się również do chorych poddawanych chemioterapii związanej z pośrednim ryzykiem gorączki neutropenicznej (10–20%) [38, 39]. U chorych na mCRC ryzyko to wynosi odpowiednio 3–14% dla chemioterapii według schematu FOLFIRI i 0–8% dla FOLFOX [40].

Rekomendacje ekspertów ESMO są spójne z zaleceniami ekspertów krajowych. Proponują oni profilaktyczne stosowanie G-CSF w schematach związanych z pośrednim ryzykiem gorączki neutropenicznej oraz terapię podtrzymującą kapecytabiną zamiast wielogodzinnych wlewów fluorouracylu. Leczenie powinno być ponadto prowadzone ambulatoryjnie [41, 42].

### Podsumowanie

Badania, które oceniają wpływ leczenia podtrzymującego na skuteczność terapii mierzony za pomocą OS i PFS pokazują, że ta strategia sprawdza się u chorych na mCRC z utrzymującym się dobrym efektem klinicznym, przy jednoczesnej redukcji istotnych klinicznie działań niepożądanych. Pozwala to chorym utrzymać dobrą jakość życia i zachować efektywność terapii. Należy podkreślić, że całkowita przerwa w leczeniu (i w razie progresji ponowne jego wznowienie) pogarsza wyniki i jest nieuzasadniona. Leczenie należy prowadzić do progresji lub nieakceptowanej toksyczności. Natomiast na podstawie przytoczonych wyników badań rekomendowaną opcją postępowania jest deeskalacja terapii i utrzymanie leczenia anti-EGFR/anti-VEGF z fluoropirymidyną. U wybranych chorych, przy nieakceptowalnej toksyczności szpikowej, można stosować monoterapię lekiem ukierunkowanym molekularnie anti-EGFR. Natomiast preparaty antyangiogenne należy stosować w połączeniu z fluoropirymidyną. Obowiązujący obecnie program lekowy stwarza możliwość (przy utrzymującej się odpowiedzi na leczenie pierwszej linii w dwóch kolejnych badaniach obrazowych) przerywania chemioterapii i stosowanie jedynie terapii lekiem biologicznym (w przypadku bewacuzymabu monoterapia jest możliwa tylko w drugiej linii leczenia) lub kontynuowania chemioterapii fluoropirymidyną w skojarzeniu z lekiem biologicznym, pod warunkiem systematycznej oceny odpowiedzi na leczenie. W przypadku progresji choroby pacjenci mogą mieć wznowione dotychczasowe leczenie (o ile nadal spełniają kryteria kwalifikacji) [43]. Z uwagi na trwającą pandemię, w aspekcie zaleceń polskich i światowych, deeskalacja terapii jest uzasadniona. Każdorazowo takie postępowanie powinno być jednak rozważane indywidualnie przy aktywnym udziale pacjenta w podejmowaniu decyzji.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Aleksandra Grela-Wojewoda

*Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie*

*– Państwowy Instytut Badawczy*

*Oddział w Krakowie*

*ul. Garncarska Garcarska 11*

*31-115 Kraków*

*e-mail: zSagrela@cyf-kr.edu.pl*

*Otrzymano: 12 czerwca 2021*

*Zaakceptowano: 6 lipca 2021*

### Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Krajowy Rejestr Nowotworów. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
2. Douillard JY, Siena S, Peeters M, et al. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51(10): 1231–1242, doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.026, indexed in Pubmed: 25956209.
3. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line

- treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25(7): 1346–1355, doi: 10.1093/annonc/mdu141, indexed in Pubmed: 24718886.
4. Van Cutsem E, Köhne CH, Hittner E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(14): 1408–1417, doi: 10.1056/NEJMoa0805019, indexed in Pubmed: 19339720.
  5. Janus-Szymańska G, Doraczyńska-Kowalik A, Bębenek M, et al. Fundamentals of personalised medicine in colorectal cancer. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2021; 71(1): 52–61, doi: 10.5603/njo.2021.0010.
  6. Moore K, Persaud T, Torchia M. *Embriologia i wady wrodzone*. Ed.1. Edra Urban&Partner, Wrocław 2013.
  7. Bochenek A, Reicher M. *Anatomia człowieka tom II*. Ed. 9. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
  8. Janiak A, Połowinczak-przybyłek J, Czyżykowski R, et al. Clinical significance of primary tumour location in colorectal cancer — a review. *Oncol Clin Pract.* 2021; 7(2): 67–73, doi: 10.5603/OCP.2020.0043.
  9. Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget.* 2017; 8(49): 86356–86368, doi: 10.18632/oncotarget.21169, indexed in Pubmed: 29156800.
  10. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol.* 2017; 3(2): 194–201, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3797, indexed in Pubmed: 27722750.
  11. Chibaudel B, Tournigand C, Artru P, et al. OPTIMO1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3): 394–400, doi: 10.1200/JCO.2005.03.0106, indexed in Pubmed: 16421419.
  12. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(34): 5727–5733, doi: 10.1200/JCO.2009.23.4344, indexed in Pubmed: 19786657.
  13. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Cancer Care Ontario's Gastrointestinal Disease Site Group. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015; 26(3): 477–485, doi: 10.1093/annonc/mdu272, indexed in Pubmed: 25057174.
  14. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(23): 2335–2342, doi: 10.1056/NEJMoa032691, indexed in Pubmed: 15175435.
  15. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009; 20(4): 158–163, doi: 10.1684/ecn.2009.0170, indexed in Pubmed: 20167554.
  16. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28): 3499–3506, doi: 10.1200/JCO.2012.42.8201, indexed in Pubmed: 22949147.
  17. Gullick W. The epidermal growth factor system of ligands and receptors in cancer. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 205–210, doi: 10.1016/s0959-8049(09)70035-8.
  18. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2(2): 127–137, doi: 10.1038/35052073, indexed in Pubmed: 11252954.
  19. Barbacid M. ras Genes. *Annu Rev Biochem.* 1987; 56(1): 779–827, doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.004023.
  20. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(7): 692–700, doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812, indexed in Pubmed: 25605843.
  21. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. PRODIGE 9 Investigators. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol.* 2018; 36(7): 674–681, doi: 10.1200/JCO.2017.75.2931, indexed in Pubmed: 29346040.
  22. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet.* 2015; 385(9980): 1843–1852, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3, indexed in Pubmed: 25862517.
  23. Ma H, Wu X, Tao M, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based maintenance therapy in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(50): e18227, doi: 10.1097/MD.00000000000018227, indexed in Pubmed: 31852082.
  24. Chibaudel B, Bachet JB, André T, et al. Efficacy of aflibercept with FOLFOX and maintenance with fluoropyrimidine as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: GERCOR VELVET phase II study. *Int J Oncol.* 2019; 54(4): 1433–1445, doi: 10.3892/ijo.2019.4709, indexed in Pubmed: 30720091.
  25. Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, et al. SAPPHERE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2019; 119: 158–167, doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.006, indexed in Pubmed: 31445198.
  26. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(9): 1268–1275, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1467, indexed in Pubmed: 31268481.
  27. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, et al. Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer.* 2018; 101: 263–272, doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.024, indexed in Pubmed: 30054049.
  28. Wasan H, Meade AM, Adams R, et al. COIN-B investigators. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(6): 631–639, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70106-8, indexed in Pubmed: 24703531.
  29. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(4): 529–536, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5314, indexed in Pubmed: 29450468.
  30. Jiang T, Chen H, Zheng J, et al. Cetuximab Maintenance Therapy in Patients with Unresectable Wild-Type RAS and BRAF Metastatic Colorectal Cancer: A Single-Institute Prospective Study. *Adv Ther.* 2020; 37(6): 2829–2840, doi: 10.1007/s12325-020-01360-8, indexed in Pubmed: 32378072.
  31. Chan WL, Lee VH, Siu WK, et al. Biweekly cetuximab and first-line chemotherapy in chinese patients with k-ras wild-type colorectal cancers. *South Asian J Cancer.* 2014; 3(3): 175–178, doi: 10.4103/2278-330X.136802, indexed in Pubmed: 25136526.
  32. Pfeiffer P, Sorbye H, Qvortrup C, et al. Maintenance Therapy With Cetuximab Every Second Week in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-7.5 Study by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *Clin Colorectal Cancer.* 2015; 14(3): 170–176, doi: 10.1016/j.clcc.2015.03.002, indexed in Pubmed: 25956187.
  33. Besteiro A, Puty TC, Dias MS, et al. Metastatic colorectal cancer treated with FOLFOX + Cetuximab in Long Term Use protocol - Complete responses and acceptable tolerability profile - Case series. *Int Arch Med.* 2015, doi: 10.3823/1832.
  34. Ma J, Yang QL, Ling Y. Rechallenge and maintenance therapy using cetuximab and chemotherapy administered to a patient with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 132, doi: 10.1186/s12885-017-3133-8, indexed in Pubmed: 28196490.
  35. Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16(4): 183–193, doi: 10.5603/OCP.2020.0030.
  36. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 Suppl 3: iii1–iii9, doi: 10.1093/annonc/mdu260, indexed in Pubmed: 25190710.
  37. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1386–1422, doi: 10.1093/annonc/mdw235, indexed in Pubmed: 27380959.
  38. Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P, et al. Leczenie systemowe chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2—kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkol w Prakt Klin.* 2020; 6: 57–68.

39. Wysocki PJ, Kwinta Po, P Ł, et al. Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Nowotwory*. 2020; 70(2): 43–46, doi: 10.5603/NJO.2020.0011.
40. Podolak-Dawidziak M, Wojtukiewicz M, Krzemieniecki K, et al. Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoezę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory. *Onkol w Prakt Klin*. 2005; 1: 157–164.
41. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Panel members. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020; 31(10): 1320–1335, doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.010, indexed in Pubmed: 32745693.
42. Esmo management and treatment adapted recommendations in the Covid-19 era: Colorectal cancer (CRC). <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era>.
43. Program lekowy Ministerstwa Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.