

**Maciej Krzakowski¹, Krzysztof Bujko¹, Kazimierz Drosik², Jacek Jassem³,
Krzysztof Krzemieniecki⁴, Marek Wojtukiewicz⁵**

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Opolskie Centrum Onkologii w Opolu

³Akademia Medyczna w Gdańsku

⁴Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie

⁵Akademia Medyczna w Białymstoku/Białostockie Centrum Onkologii

Systemowe leczenie raka okrężnicy i raka odbytnicy — uzgodnienia oparte na wynikach klinicznych badań

Systemic therapy of colorectal cancer — consensus based on the results of clinical trials

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa
tel.: (0 22) 546 21 69, faks: (0 22) 644 76 25
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Rak okrężnicy i odbytnicy jest istotnym problemem zdrowotnym w Polsce, a liczba nowych rozpoznań rocznie przekracza 13 000. Możliwości leczenia omawianych nowotworów w ostatniej dekadzie rozwinęły się w związku z zatwierdzeniem do stosowania wielu leków cytotoksycznych i ukierunkowanych molekularnie, a wykładnikiem postępu jest poprawa przeżycia chorych. Pomyślnym wynikiem zakończyły się randomizowane badania nowych leków cytotoksycznych (irinotekan, oksaliplatyna i doustne pochodne fluoropirymidynowe) w leczeniu uzupełniającym i paliatywnym. Nadzieję poszerzenia możliwości leczenia w chorobie uogólnionej stwarza wprowadzenie monoklonalnych przeciwciał (bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab), jednak ich zastosowanie jest tymczasem ograniczone. Niezależnie od wymienionych osiągnięć środowisko onkologiczne nadal oczekuje odpowiedzi na wiele pytań dotyczących najlepszego wykorzystania nowych metod systemowego leczenia. W obecnym przeglądzie piśmiennictwa przedstawiono wartość dostępnych metod systemowego leczenia, co może ułatwić podejmowanie decyzji w klinicznej praktyce.

Słowa kluczowe: rak okrężnicy i odbytnicy, systemowe leczenie, leczenie uzupełniające, leczenie paliatywne

ABSTRACT

Colorectal cancer represents a major health problem in Poland, accounting for over 13 000 new cases diagnosed annually. The treatment options in colorectal cancer have evolved significantly over the last decade, with several new cytotoxic and molecularly targeted agents approved for the treatment of this disease. These advances have brought a clear improvement in survival of patients. The efficacy of new cytotoxic drugs (irinotecan, oxaliplatin and oral fluoropyrimidines), both in the adjuvant and palliative settings, have been confirmed in the randomised studies. The advent of monoclonal antibodies (bevacizumab, cetuximab and panitumumab) may further broaden the scope of therapeutic methods in metastatic disease, however the clinical application of these compounds is still limited. Despite these achievements, the oncology community still awaits answers to numerous questions on the optimal use of newly developed systemic treatment options. This article reviews available options of systemic therapy with the aim of assisting clinicians in their daily practice.

Key words: colorectal cancer, systemic therapy, adjuvant therapy, palliative therapy

Wstęp

Złośliwe nowotwory jelita grubego zajmują w Polsce drugie miejsce pod względem częstości występowania (w 2004 roku — ponad 13 000 zachorowań), a stała tendencja wzrostowa zachorowalności wynosi około 3% rocznie [1]. Około 98% wszystkich złośliwych nowotworów jelita grubego stanowią raki gruczołowe okrężnicy i odbytnicy, przy czym w Polsce rak okrężnicy rejestruje się niemal 2-krotnie częściej.

Liczba zgonów z powodu raka okrężnicy oraz raka odbytnicy w Polsce osiągnęła poziom około 9 000 rocznie, przy czym wzrost umieralności dotyczy przede wszystkim mężczyzn [1]. W porównaniu z krajami Europy Zachodniej i Stanami Zjednoczonymi (wskaźniki 5-letnich przeżyć odpowiednio — 56,2% i 65,5%) wyniki leczenia raka okrężnicy i odbytnicy w Polsce są nadal niezadowolające, aczkolwiek w ostatnich latach odnotowano poprawę (46% 5-letnich przeżyć w badaniu EURO-CARE-4) [2]. Podstawową przyczyną gorszych wyników jest częstsze rozpoznawanie raka okrężnicy i odbytnicy w stadium zaawansowanym.

Wyniki leczenia raka okrężnicy i raka odbytnicy zależą między innymi od właściwego stosowania farmakologicznego (systemowego) leczenia oraz wykorzystania jego nowych możliwości zarówno we wczesnym stadium choroby, jak również w stadium zaawansowanym.

W ostatnich latach nastąpił rozwój systemowego leczenia chorych na raka okrężnicy i raka odbytnicy (leki o działaniu cytotoksycznym oraz leki molekularnie ukierunkowane) oraz wzrosło jego znaczenie w skojarzonym postępowaniu. Jednocześnie wiele aspektów farmakologicznego leczenia ma wciąż charakter kontrowersyjny. W związku z tym istnieje potrzeba przedstawienia środowisku onkologicznemu stanowiska ekspertów.

Obecny dokument ma charakter zaleceń terapeutycznych, jednak nie może stanowić podstawy do podejmowania indywidualnych decyzji, które oprócz aspektów medycznych muszą również uwzględniać uwarunkowania organizacyjne i możliwości finansowe poszczególnych jednostek systemu ochrony zdrowia.

Przedstawione opracowanie przygotowano na podstawie przeglądu piśmiennictwa poświęconego systemowemu leczeniu raka okrężnicy i raka odbytnicy, w którym uwzględniono głównie opublikowane w pełnej wersji wyniki badań z losowym doбором chorych. Jeżeli było to uzasadnione, systemowe leczenie przedstawiono w odniesieniu do metod miejscowych (leczenie chirurgiczne, a także radioterapia w przypadku raka odbytnicy). Poszczególne zalecenia oparte są przede wszystkim na przesłankach medycznych, jednak w odniesieniu do szczególnie kosztownych metod uwzględniono również ekonomiczne aspekty leczenia. Ostateczna wersja ustaleń powstała podczas spotkania w dniu 21 stycznia 2008 roku.

Rak okrężnicy — leczenie pooperacyjne

Monoterapia fluorouracylem bez lub z biomodulacją

Nawrót choroby (wznowa i/lub przerzuty) po doszczętnym leczeniu chirurgicznym występuje w ciągu 5 lat u około 50% chorych na raka okrężnicy [3], co uzasadnia poszukiwanie skutecznego leczenia pooperacyjnego o charakterze systemowym.

Opublikowana w 1988 roku metaanaliza nie wykazała znamiennego wpływu monoterapii fluorouracylem na przeżycie chorych [4]. Przedstawione w tym samym roku wyniki randomizowanego badania *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-01* (NSABP C-01), którym objęto 1166 chorych na raka okrężnicy w stopniach zaawansowania B i C według Dukesa, wykazały znamienne różnice w zakresie czasu wolnego od choroby i czasu przeżycia całkowitego na korzyść pooperacyjnej chemioterapii wielolekowej (fluorouracyl, semustyna i winkrystyna) w porównaniu z obserwacją lub uzupełniającą immunoterapią szczepionką BCG [5]. Nieznamienne przedłużenie przeżycia w następstwie immunoterapii związane było jedynie ze zmniejszeniem liczby zgonów niezależnych od choroby nowotworowej.

Wartość fluorouracylu stosowanego wyłącznie lub w skojarzeniu z lewamizolem w ramach uzupełniającego leczenia oceniono w randomizowanym badaniu *Mayo Clinic* [6]. Uzyskano znamiennej statystycznie poprawę czasu przeżycia wolnego od choroby i czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych otrzymujących fluorouracyl z lewamizolem, co potwierdziły również późniejsze badania wieloośrodkowe *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [7, 8].

Folinian wapnia (sól wapniowa kwasu foliowego) zamiast lewamizolu w celu biochemicznej modulacji działania fluorouracylu zastosowano w badaniu NSABP C-03 (tab. 1). Uzupełniające leczenie pooperacyjne fluorouracylem i folinianem wapnia było skuteczniejsze od schematu MOF (semustyna, winkrystyna, fluorouracyl) pod względem wskaźników przeżycia [9]. Skuteczność fluorouracylu z folinianem wapnia potwierdziły wyniki randomizowanego badania *Mayo Clinic* [10], w którym po 3–4 tygodniach od operacji rozpoczynano stosowanie fluorouracylu w dawce 425 mg/m² i folinianu wapnia w dawce 20 mg/m² (oba leki w trwającym krótko wstrzyknięciu) przez 5 kolejnych dni (tab. 1). Chemioterapia według schematu *Mayo Clinic* z zastosowaniem niskiej dawki folinianu wapnia (LDLV, *low-dose leucovorin*) obejmuje łącznie 6 cykli podawanych w odstępach 4–5-tygodniowych.

Lewamizol stosowany w celu uzyskania biomodulacji całkowicie zastąpiono przez folinian wapnia, ponieważ w celu uzyskania porównywalnych wyników uzupełniającego leczenia lewamizol w skojarzeniu z fluoroura-

Tabela 1. Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna — badania III fazy z zastosowaniem fluorouracylu w skojarzeniu z folinianem wapnia lub/i lewamizolem**Table 1. Postoperative adjuvant therapy — phase III trials of fluorouracil and folinic acid or/and levamisole**

Badanie	NSABP C-03 [9]	Mayo Clinic [10]	NSABP C-04 [11]	INT 0089 [12]
Chorzy	1081	317	2151	3759
Leczenie	FU + HDLV vs. MOF	FU + LDLV vs. /-/	FU + HDLV vs. FU + LEV vs. FU + HDLV + LEV	FU + LEV vs. FU + LDLV vs. FU + HDLV vs. FU + LDLV + LEV
DFS 5 lat (%)	73 vs. 64 (3 lata) p = 0,0004	74 vs. 58 p = 0,001	65 vs. 60 vs. 64 FU + HDLV vs. FU + HDLV + LEV p = 0,04 pozostałe NS	56 vs. 59 vs. 60 vs. 60 FU + LEV vs. FU + LDLV + LEV p = 0,014 pozostałe NS
OS 5 lat (%)	84 vs. 77 (3 lata) p = 0,003	74 vs. 63 p = 0,01	74 vs. 70 vs. 73 NS	63 vs. 66 vs. 65 vs. 67 FU + LEV vs. FU + LDLV + LEV p = 0,007 pozostałe NS

FU — fluorouracyl; HDLV (*high dose leucovorin*) — wysoka dawka folinianu wapnia (schemat według *Roswell Park*); LDLV (*low dose leucovorin*) — niska dawka folinianu wapnia (schemat według *Mayo Clinic*); LEV — lewamizol, DFS (*disease-free survival*) — przeżycie wolne od choroby; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; NS (*non significant*) — różnica nieznamienista

cyłem należy stosować przez 12 miesięcy, natomiast schemat z wykorzystaniem folinianu wapnia przez 6 miesięcy.

Próby zastosowania schematu złożonego z fluorouracylu oraz lewamizolu i folinianu wapnia nie poprawiły wyników w porównaniu z fluorouracyłem z wyłączną biomodulacją folinianem wapnia [11, 12].

W badaniach klinicznych stosowano również schemat według *Roswell Park* z wysoką dawką folinianu wapnia (HDLV, *high-dose leucovorin*), którego skuteczność wykazano wcześniej w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego. Wspomniany schemat obejmuje stosowanie folinianu wapnia w dawce 500 mg/m² we wlewie 2-godzinnym i następnie fluorouracylu w dawce 500 mg/m² we wlewie godzinnym (leki podawane są 6-krotnie w odstępach 8-dniowych z 2-tygodniową przerwą — cykl obejmuje 8 tygodni, a w ramach pooperacyjnego leczenia stosuje się 3 lub 4 cykle).

Skuteczność schematów według *Mayo Clinic* i *Roswell Park* w leczeniu uzupełniającym jest porównywalna. Koszt schematu według *Mayo Clinic* jest mniejszy w związku z niższą dawką folinianu wapnia, ale konieczne jest stosowanie leków przez 5 kolejnych dni, podczas gdy w schemacie według *Roswell Park* jest to pojedyncze podanie leków w ciągu tygodnia. Oba schematy chemioterapii są powszechnie stosowane.

Natomiast w pooperacyjnym leczeniu szerzej nie zaakceptowano schematu z wykorzystaniem ciągłego wlewu fluorouracylu przez 12 tygodni, chociaż zapewnią podobne wskaźniki przeżycia oraz lepszą to-

lerancję w porównaniu ze schematem według *Mayo Clinic* [13].

Łączna analiza, w której oceniano 7 randomizowanych badań z zastosowaniem fluorouracylu z lewamizolem (2 badania) lub folinianem wapnia (5 badań), wykazała redukcję ryzyka nawrotu o 30% w ciągu 5-letniej obserwacji (bezwzględna różnica — 12%) oraz redukcję ryzyka zgonu o 26% (bezwzględna różnica — 7%) na korzyść chorych poddawanych chemioterapii w porównaniu z grupą kontrolną, w której nie stosowano leczenia uzupełniającego [14]. Analiza potwierdziła również, że korzyść z leczenia odnoszą przede wszystkim chorzy w III stopniu zaawansowania. Korzyść z uzupełniającego leczenia najprawdopodobniej mogą również odnieść chorzy w stopniu II z czynnikami wysokiego ryzyka nawrotu (histologiczna złośliwość w stopniach G3 lub G4, zajęcie okołoguzowych naczyń chłonnych, pierwotne wystąpienie niedrożności, zaawansowanie guza w stopniu T3 z perforacją, niepewny stan marginesu chirurgicznego lub margines z nowotworowym naciekaniem oraz niedostateczny stopień limfadenektomii, co oznacza mniejszą niż 12 liczbę wyciętych i/lub ocenionych węzłów chłonnych). Wiarygodne informacje na ten temat pochodzą jedynie z jednego badania z losowym doborem chorych [15].

Nowe fluoropirymidyny oraz schematy wielolekowe

Wyniki badań z wykorzystaniem nowych leków (kapecytabina, oksaliplatyna i irynotekan) w uogólnionym

raku jelita grubego uzasadniały podjęcie prób ich stosowania w ramach pooperacyjnego leczenia uzupełniającego.

W badaniu *Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy* (X-ACT) porównano monoterapię z zastosowaniem kapecytabiny (1250 mg/m² 2 razy dziennie przez 14 dni w odstępach 3-tygodniowych) i chemioterapię według schematu *Mayo Clinic*. Leczeniu kapecytabiną częściej towarzyszyły objawy erytrodysestezji (tzw. zespół „ręka–stopa”), natomiast pozostałe działania niepożądane (neutropenia, łysienie, nudności i wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej) były mniej nasilone. Skuteczność obu metod leczenia, oceniana na podstawie czasu 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu choroby, była porównywalna (odpowiednio, 64% i 61%) [16, 17]. Porównanie skuteczności uzupełniającej chemioterapii stosowanej doustnie lub dożylnie było również przedmiotem badania NSABP C-06, w którym porównano tegafur/uracyl w skojarzeniu z folinianem wapnia stosowanym doustnie i schemat chemioterapii według *Roswell Park*. Pod względem czasu wolnego od nawrotu choroby, czasu całkowitego przeżycia oraz tolerancji leczenia nie wykazano znamienych różnic [18].

Dalszą poprawę skuteczności pooperacyjnej chemioterapii przyniosło dodanie oksaliplatyny do fluorouracylu i folinianu wapnia. W europejskim badaniu *The Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil, Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer* (MOSAIC) (tab. 2) zastosowano wielolekową chemioterapię według schematu de Gramonta (folinian wapnia — 200 mg/m² w 2-godzinny wlewie dożylnym, fluorouracyl — w dawce 400 mg/m² w krótkim wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m² w 22-godzinny wlewie; oba leki w 1. i 2. dobie, cykle powtarzane co 2 tygodnie) lub według schematu FOLFOX-4 (fluorouracyl i folinian wapnia według schematu de Gramonta i oksaliplatyna w dawce 85 mg/m² w 1. dniu cyklu) [19]. Przy medianie obserwacji wynoszącej 37,9 miesiąca prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od nawrotu choroby po 3- oraz 4-letniej obserwacji w grupie chorych leczonych oksaliplatyną było znamienne wyższe [19, 20].

W tej grupie chorych znacznie częściej występowała neutropenia, biegunki, nudności i wymioty oraz neuropatia (stopień 3 — 12,2%). Wskaźnik 3-letnich przeżyć był zbliżony (odpowiednio — 88% i 87%), przy czym brak różnicy mógł wiązać się z względnie krótkim okresem obserwacji.

Badanie NSABP C-07 [21] (tab. 2), w którym porównano chemioterapię według schematu *Roswell Park* z identycznym schematem uzupełnionym oksaliplatyną stosowaną w 1., 3. i 5. tygodniu 8-tygodniowego cyklu (schemat FLOX), potwierdziło obserwacje badania MOSAIC pod względem korzystnego wpływu na czas przeżycia wolnego od choroby [19, 20]. Leczenie z udziałem oksaliplatyny wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, co szczególnie dotyczyło neuropatii (stopień 3 — 8,2% chorych).

W badaniach MOSAIC [19, 20] i NSABP C-07 [21] uzyskano wyniki podobne pod względem 3- i 4-letnich przeżyć bez nawrotu choroby, przy czym w obu badaniach nie uzyskano dotychczas istotnej różnicy w zakresie czasu przeżycia całkowitego.

Na podstawie analizy wielu badań klinicznych stwierdzono, że w odniesieniu do pooperacyjnego leczenia raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania klinicznego 3-letni, a według niektórych autorów nawet 2-letni okres przeżycia bez nawrotu choroby wykazuje bardzo dobrą korelację ze wskaźnikiem przeżyć 5-letnich [22]. W związku z tym 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby jest wiarygodnym wskaźnikiem pierwszorzędowym w końcowej ocenie.

Mimo że w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego podobne wyniki uzyskuje się przez dodanie oksaliplatyny i irynotekanu do fluorouracylu modulowanego folinianem wapnia, wszystkie dotychczasowe badania randomizowane z wykorzystaniem irynotekanu miały wynik negatywny [23–25]. Jedynie badanie *Cancer and Leukemia Group B 89803* (CALGB 89803) [23] dostępne jest obecnie w postaci pełnej publikacji, natomiast oba pozostałe — *Pan-European Trial In Adjuvant Colon Cancer 3* (PETACC-3) i *ACCORD-2* przedstawiono jedynie w postaci zjazdowych doniesień [24, 25].

Tabela 2. Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna — badania III fazy z zastosowaniem fluorouracylu w skojarzeniu z folinianem wapnia i oksaliplatyną

Table 2. Postoperative adjuvant therapy — phase III trials of fluorouracil combined with folinic acid and oxaliplatin

Badanie	Chorzy	Leczenie	DFS 3 lata (%)	DFS 4 lata (%)
MOSAIC [19, 20]	2246	FU + FA	72,9 vs. 78,2	61,0 vs. 69,7
		FOLFOX-4	p = 0,002	p = 0,0008
NSABP C-07 [21]	2492	FU + FA	71,8 vs. 76,1	67,0 vs. 73,2
		FLOX	p = 0,0034	p = 0,0034

FU + FA — fluorouracyl + folinian wapnia; FOLFOX-4 — oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia; FLOX — fluorouracyl (wlew ciągły) + folinian wapnia + oksaliplatyna; DFS (*disease-free survival*) — przeżycie wolne od choroby

W badaniu CALGB 89803 [23] i PETACC-3 [24] nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby, natomiast w badaniu ACCORD-2 [25] wskaźnik ten był niższy w porównaniu z uzyskanym w grupie kontrolnej, w której stosowano fluorouracyl i folinian wapnia (odpowiednio — 53% i 59%). Tolerancja schematów chemioterapii z udziałem irynotekanu była zdecydowanie gorsza we wszystkich wymienionych badaniach.

Zalecenia

Wyniki dotychczas przedstawionych badań uzasadniają stosowanie chemioterapii z udziałem fluorouracylu, folinianu wapnia i oksaliplatyny (schematy FOLFOX-4 lub FLOX) w ramach pooperacyjnego leczenia uzupełniającego chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego. Leczenie powinno trwać 6 miesięcy. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania oksaliplatyny uzasadnione jest nadal stosowanie fluorouracylu modyfikowanego folinianem wapnia według schematów *Mayo Clinic* lub *Roswell Park*. Monoterapia kapecytabiną zamiast wielolekowych schematów jest uzasadniona jedynie w przypadku trudności w obwodowym i centralnym dostępie naczyniowym.

Wymienione zalecenia odnoszą się również do chorych w starszym wieku, ponieważ nie wykazano istotnych różnic pod względem skuteczności i tolerancji wszystkich zalecanych schematów w zależności od wieku chorych. Dotychczas jednoznacznie nie ustalono wartości pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej chorych w II stopniu zaawansowania klinicznego.

Rak odbytnicy — leczenie przedoperacyjne i pooperacyjne

Radioterapia

U chorych na zaawansowanego (T3–4 i/lub N+) raka odbytnicy, którego dolna granica znajduje się w odległości do 12 cm od brzoju odbytu, napromienianie przedoperacyjne jest obecnie standardem leczenia, ponieważ w porównaniu z pooperacyjną radioterapią skuteczniej zmniejsza ryzyko miejscowych nawrotów przy niższej toksyczności wczesnej i późnej [26, 27]. Odnotowano poprawę wolnych od nawrotu przeżyć po zastosowaniu przedoperacyjnego krótkotrwałego (5×5 Gy) napromieniania u wszystkich chorych w porównaniu z wybiórczą radiochemioterapią pooperacyjną stosowaną u chorych z grupy o największym ryzyku nawrotu, czyli z obecnością komórek nowotworu w obwodowym marginesie cięcia chirurgicznego [28].

Standardy przedoperacyjnego napromieniania chorych na zaawansowanego raka odbytnicy w stadium

umożliwiającym resekcję obejmującą stosowanie krótkotrwałej radioterapii (5 frakcji po 5 Gy bezpośrednio przed chirurgicznym leczeniem) lub konwencjonalnie frakcjonowanej radiochemioterapii (45–50,4 Gy z frakcjonowaniem po 1,8 Gy jednocześnie z fluorouracylem i folinianem wapnia lub kapecytabiną). Częstość miejscowych nawrotów oraz odsetek chorych operowanych z zachowaniem zwieraczy i wskaźnik późnych powikłań nie różnią się istotnie po zastosowaniu krótkotrwałego napromieniania w porównaniu z radiochemioterapią [27, 29–33]. W wielu krajach Europy Północnej, a także w Polsce, standardem jest krótkotrwałe napromienianie (5×5 Gy) ze względu na jego mniejszą toksyczność wczesną, dogodność i mniejsze koszty.

Standardem postępowania u chorych na raka odbytnicy z zaawansowaniem uniemożliwiającym pierwotne leczenie chirurgiczne jest wstępna radiochemioterapia [34]. Zmniejszenie guza w okresie od napromieniania do operacji (6–8 tygodni) umożliwia w większości chorych wykonanie doszczętniej resekcji.

Przedoperacyjne napromienianie zmniejsza o połowę ryzyko miejscowego nawrotu. Napromienianie poprzedzające doszczętne leczenie chirurgiczne, które według współczesnego standardu polega na resekcji odbytnicy z całkowitym wycięciem mezorektum, wiąże się z 5–8-procentowym ryzykiem miejscowego nawrotu [28, 32, 33]. U większości chorych z miejscowym nawrotem występują również przerzuty w odległych narządach, a ich łączny odsetek w zaawansowanym raku odbytnicy wynosi około 35% [27–29, 31, 33]. W związku z tym istnieją przesłanki do stosowania pooperacyjnej chemioterapii.

Zalecenia

Przedoperacyjne napromienianie (5 frakcji po 5 Gy) stanowi postępowanie z wyboru u kwalifikujących się do resekcji chorych na raka odbytnicy w stadium klinicznego zaawansowania T3–4 i/lub z zajęciem węzłów chłonnych. Jeżeli miejscowe zaawansowanie nowotworu nie pozwala na wykonanie resekcji, to należy zastosować przedoperacyjną radiochemioterapię. U chorych po całkowitym wycięciu mezorektum z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, obecnością komórek raka w obwodowym marginesie cięcia chirurgicznego lub obwodowym marginesem do 2 mm standardowym postępowaniem jest konwencjonalnie frakcjonowana pooperacyjna radiochemioterapia, co dotyczy jedynie chorych, u których nie stosowano przedoperacyjnego napromieniania. Jeżeli nie wykonano całkowitego wycięcia mezorektum, wskazania do pooperacyjnej radiochemioterapii powinny być rozszerzone dodatkowo na wszystkich chorych na raka odbytnicy w zaawansowaniu T3.

Chemioterapia

Przedmiotem badania EORTC była ocena skuteczności pooperacyjnej chemioterapii stosowanej u chorych na zaawansowanego raka odbytnicy w stadium umożliwiającym jego resekcję, których poddawano napromienianiu przedoperacyjnemu [30]. Chorych losowo przedzielano do grup, w których stosowano pooperacyjną chemioterapię (fluorouracyl i folinian wapnia) lub poddawano obserwacji. Nie odnotowano istotnych różnic pod względem czasu przeżycia całkowitego, a współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 0,85 (95% przedział ufności — 0,68–1,04). Nie obserwowano także istotnej różnicy w zakresie czasu przeżycia bez objawów choroby.

W wieloośrodkowym badaniu *Quick and Simple and Reliable* (QUASAR) uczestniczyło 2291 chorych na raka okrężnicy i 948 chorych na raka odbytnicy (większość, czyli 91%, w II stopniu zaawansowania) [15]. U około połowy chorych na raka odbytnicy zastosowano przedoperacyjne lub pooperacyjne napromienianie. W przeciwieństwie do badania EORTC [30] w badaniu QUASAR wykazano mniejszą częstość nawrotów choroby i poprawę wskaźników przeżyć w następstwie zastosowania pooperacyjnej chemioterapii u chorych na raka odbytnicy w porównaniu z grupą chorych obserwowanych, a skuteczność uzupełniającego leczenia była podobna do wyniku odnotowanego u chorych na raka okrężnicy. Korzystny wpływ pooperacyjnej chemioterapii w całej grupie chorych był jednak niewielki — bezwzględna różnica w zakresie przeżycia 5-letnie-

go wyniosła 3,6% (95% przedział ufności — 1,0–6,0%; $p = 0,008$), a współczynnik ryzyka zgonu osiągnął wartość 0,82 (95% przedział ufności — 0,70–0,95). Korzystnego efektu nie obserwowano u chorych powyżej 70 roku życia. U pacjentów otrzymujących chemioterapię odnotowano w okresie jej podawania pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza *Quality of Life Questionnaire* (QLQ-C30).

Inne badania randomizowane przyniosły również sprzeczne wyniki. W największym badaniu *Adjuvant X-ray and 5-FU Infusion Study* (AXIS) 3681 chorych losowo kwalifikowano do grupy, w której stosowano pooperacyjną chemioterapię fluorouracylem podawanym przez żyłę wrotną lub do grupy poddanej obserwacji bez pooperacyjnej chemioterapii [35]. Pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w 57% była okrężnica, a u pozostałych 43% chorych — odbytnica. U około 50% chorych na raka odbytnicy zastosowano przedoperacyjną lub pooperacyjną radioterapię. U chorych na raka okrężnicy po radykalnej resekcji 5-letni wskaźnik przeżycia wolnego od choroby po chemioterapii był znacząco lepszy niż w grupie kontrolnej (bezwzględna różnica — 6,1%), podczas gdy korzystnego efektu nie obserwowano u chorych na raka odbytnicy (5-letnie przeżycie lepsze w grupie kontrolnej o 0,8%).

Cytowane wyniki potwierdziło również randomizowane badanie holenderskie — korzystny wpływ 48-tygodniowej chemioterapii pooperacyjnej z udziałem fluorouracylu i folinianu wapnia dotyczył 730 chorych na raka okrężnicy, natomiast u 299 chorych na raka odbytnicy podobnego efektu nie odnotowano [36].

Tabela 3. Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna w raku odbytnicy — badania III fazy z zastosowaniem fluoropirymidyn w skojarzeniu z folinianem wapnia lub lewamisolem oraz napromieniania przedoperacyjnego i/lub pooperacyjnego

Table 3. Postoperative adjuvant therapy in rectal cancer — phase III trials of fluoropirimidine and folinic acid or levamisole and pre- or postoperative radiotherapy

Badanie	Chorzy	Pooperacyjna chemioterapia	OS 5 lat	Grupa kontrolna	p
EORTC 22921 [30]	1011	67,2%		63,2%	0,12
QUASAR [15]	939	73%		78%	0,05
AXIS# [35]	1550	61,7%		62,5%	0,75
NACCP [36]	299	56%		56%	Nie podano
Fountzilias [37]	220	67%		63%	0,75
Cafiero* [38]	189	61%		73%	0,85
Cionini+ [39]	536	63,5%		67,5%	NS
Hamada+ [40]	2091	74,0%		69,0%	0,03

OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; # — chemioterapia podawana do żyły wrotnej w okresie pooperacyjnym; * — przeżycia 3-letnie; + — publikacja w postaci doniesienia zjazdowego; NS (*non significant*) — różnica nieznamienista

U ponad 50% chorych na raka odbytnicy stosowano również uzupełniającą radioterapię.

Brak korzystnego wpływu pooperacyjnej chemioterapii u chorych otrzymujących przed- lub pooperacyjne napromienianie wykazały również 3 inne, stosunkowo niewielkie, badania z randomizacją (tab. 3) [37–39].

W przeciwieństwie do przedstawionych wyników metaanaliza obejmująca 5 badań japońskich (2091 chorych) u chorych na raka odbytnicy wykazała możliwość uzyskania poprawy przeżyć w następstwie pooperacyjnej chemioterapii [40]. Pięcioletnie przeżycie wyniosło 74% w przypadku stosowania chemioterapii, podczas gdy u chorych wyłącznie obserwowanych odsetek ten wynosił 69% ($p = 0,03$). Stwierdzono również znamienne poprawę w zakresie bezobjawowych przeżyć. Cytowaną metaanalizę opublikowano jednak wyłącznie w postaci streszczenia zjazdowego, w którym nie podano informacji o uzupełniającej radioterapii.

Wyniki przedstawionych badań wskazują, że korzystny wpływ chemioterapii u chorych na raka odbytnicy nie jest pewny. Dotychczas nie przeprowadzono metaanalizy, która rozstrzygnęłaby powyższą wątpliwość oraz wskazała podgrupy chorych odnoszących korzyści, ponieważ wpływ chemioterapii może być różny w zależności od przebytego napromieniania uzupełniającego, umiejscowienia nowotworu (wewnątrzotrzewnowe lub zewnątrzotrzewnowe) oraz wieku. Dwa największe randomizowane badania sugerują niewielką (3–4-procentową) poprawę 5-letnich przeżyć uzyskaną kosztem obniżenia jakości życia w trakcie 24-tygodniowej chemioterapii, przy czym wspomniane korzyści dotyczyły chorych poniżej 70 roku życia. Chemioterapia z udziałem oksaliplatyny w skojarzeniu z fluorouracylem i folinianem wapnia lub kapecytabiną może okazać się skuteczniejszym leczeniem w porównaniu z klasycznym schematem z wyłącznym wykorzystaniem fluoropirymidyn, co jednak wymaga potwierdzenia w prowadzonych obecnie badaniach z losowym doborem chorych. Dotychczas nie przedstawiono również wyników randomizowanych badań oceniających skuteczność wyłącznej chemioterapii przedoperacyjnej.

Zalecenia

U chorych na raka odbytnicy w wieku powyżej 70 roku życia nie udowodniono skuteczności pooperacyjnej chemioterapii. Natomiast u chorych poniżej 70 roku życia decyzję o zastosowaniu pooperacyjnej chemioterapii należy przedyskutować z pacjentem po uprzednim udzieleniu informacji o zaletach i wadach tego rodzaju leczenia. Standardem jest podawanie fluorouracylu i folinianu wapnia przez 6 miesięcy u chorych, u których uprzednio nie kojarzono chemioterapii z napromienianiem, lub przez 4 miesiące u chorych po uprzedniej radiochemioterapii.

Rak okrężnicy i odbytnicy — paliatywna chemioterapia

U około 50% chorych z rozpoznaniem wczesnego raka okrężnicy i raka odbytnicy po pierwotnym leczeniu dochodzi do miejscowego nawrotu i/lub uogólnienia nowotworu, natomiast przerzuty w chwili rozpoznania choroby występują u około 25% chorych. W obu sytuacjach systemowe leczenie jest podstawową metodą postępowania, ale zawsze należy rozważyć możliwość stosowania systemowego leczenia w skojarzeniu z metodami miejscowymi (resekcja lub radioterapia).

Ogólne zasady paliatywnego leczenia raka odbytnicy (chemioterapia oraz chemioterapia w skojarzeniu z chirurgicznym leczeniem) są podobne do zalecanych u chorych na raka okrężnicy. Jednak z powodu znacznie mniejszego udziału chorych z pierwotnym rozpoznaniem raka odbytnicy w dotychczasowych badaniach randomizowanych (20–35%) poziom uzasadnienia niektórych metod chemioterapii jest niższy w porównaniu z rakiem okrężnicy.

Stosowanie fluorouracylu w trwającym krótko wstrzyknięciu z biochemiczną modulacją folinianem wapnia pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź u około 20% chorych z medianą całkowitego przeżycia około 12 miesięcy [41, 42]. Zbliżone wyniki uzyskuje się przy użyciu fluorouracylu stosowanego w przedłużonym wlewie dożylnym (tzw. ciągły wlew) w połączeniu z biochemiczną modulacją folinianem wapnia, przy czym ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego i mielosupresji podczas ciągłych wlewów jest mniejsze (natomiast bardziej nasilone są objawy erytrodysestezji) [43].

Chemioterapia pierwszej linii

Chemioterapia wielolekowa (irynotekan i/lub oksaliplatyna)

Irynotekan i oksaliplatyna są lekami o potwierdzonej aktywności w raku okrężnicy i odbytnicy. W badaniach z losowym doborem chorych wykazano znamienne poprawę wskaźników odpowiedzi oraz przeżycia chorych w następstwie zastosowania irynotekanu [44, 45] lub oksaliplatyny [46–48] w skojarzeniu z fluorouracylem i folinianem wapnia (schematy dwulekowe), aczkolwiek w przypadku oksaliplatyny znamienne różnice dotyczyły jedynie przeżycia wolnego od progresji choroby (tab. 4). W cytowanych badaniach fluorouracyl stosowano zarówno w postaci trwającego krótko wstrzyknięcia [44, 47, 48], jak również ciągłego wlewu [45, 46]. Pośrednie porównanie wskazuje, że poprawa w zakresie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku zastosowania irynoteka-

Tabela 4. Chemioterapia pierwszej linii zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy — badania III fazy z udziałem irynotekanu lub oksaliplatyny w skojarzeniu z fluorouracylem i folinianem wapnia wobec fluorouracylu i folinianu wapnia

Table 4. First-line chemotherapy in advanced colorectal cancer — phase III trials with irinotecan or oxaliplatin and fluorouracil and folinic acid vs. fluorouracil and folinic acid

Schemat Badany	Badania z irynotekaniem		Badania z oksaliplatyną		
	IFL [44]	FOLFIRI [45]	FOLFOX-4 [46]	FOLFOX z chronomodulacją [47]	FUFOX [48]
FU + FA	Wstrzyknięcie	Ciągły wlew	Ciągły wlew	Wstrzyknięcie	Wstrzyknięcie
ORR (%)	39 vs. 21 p < 0,001	35 vs. 22 p < 0,005	50 vs. 21,9 p < 0,001	53 vs. 16 p < 0,001	49,1 vs. 22,6 p < 0,001
PFS (miesiące)	7 vs. 4,3 p = 0,004	6,7 vs. 4,4 p < 0,001	8,2 vs. 6 p < 0,001	8,7 vs. 6,1 p < 0,05	7,8 vs. 5,3 p < 0,001
OS (miesiące)	14,8 vs. 12,6 p = 0,04	17,4 vs. 14,1 p = 0,031	16,2 vs. 14,7 NS	19,1 vs. 19,4 NS	21,4 vs. 6,1 NS

IFL — irynotekan + fluorouracyl (wstrzyknięcie) + folinian wapnia; FOLFIRI — irynotekan + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia; FOLFOX-4 — oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia; FUFOX — oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie) + folinian wapnia; FOLFOX chronomodulowany — oksaliplatyna (6-godzinny wlew) + fluorouracyl (12-godzinny wlew) + folinian wapnia (12-godzinny wlew); FU + FA — fluorouracyl + folinian wapnia; ORR (*overall response rate*) — wskaźnik odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; NS (*non significant*) — różnica nieznamienne

Tabela 5. Chemioterapia pierwszej linii zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy — badania III fazy z bezpośrednim porównaniem schematów zawierających irynotekan lub oksaliplatynę

Table 5. First-line chemotherapy in advanced colorectal cancer — phase III trials with direct comparison of irinotecan and oxaliplatin based regimens

Badanie	N9741 [49]			GERCOR [50]	
	FOLFOX-4	IFL	IROX	FOLFOX-6	FOLFIRI
Chorzy	267	264	264	111	109
ORR (%)	45%	31%; p = 0,002	35%; p = 0,03	54%; NS	56%; NS
PFS (miesiące)	8,7	6,9; p = 0,0014	6,5; p = 0,001	8,0; NS	8,5; NS
OS (miesiące)	19,5	15,0; p = 0,0001	17,4; P = 0,04	20,6; NS	21,5; NS

FOLFOX-4 — oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia; IFL — irynotekan + fluorouracyl (wstrzyknięcie) + folinian wapnia; IROX — irynotekan + kapecytyna; FOLFOX-6 — oksaliplatyna + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia; FOLFIRI — irynotekan + fluorouracyl (wstrzyknięcie i ciągły wlew) + folinian wapnia; ORR (*overall response rate*) — wskaźnik odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; NS (*non significant*) — różnica nieznamienne

nu i oksaliplatyny jest podobna (2–3 miesiące). W cytowanych badaniach różnice w zakresie wskaźnika odpowiedzi na korzyść eksperymentalnego schematu chemioterapii były większe w przypadku stosowania oksaliplatyny.

W badaniach III fazy porównano dwulekowe schematy z udziałem irynotekanu lub oksaliplatyny (tab. 5). W badaniu *North Central Cancer Treatment Group N9741* (NCCTG N9741) [49] oceniano schematy FOLFOX-4 (fluorouracyl — ciągły wlew), IFL (fluorouracyl — wstrzyknięcie) oraz IROX (kapecytyna zamiast fluorouracylu i folinianu wapnia) i wyka-

zano znamienne przewagę obu schematów z oksaliplatyną w zakresie obiektywnych odpowiedzi i całkowitego przeżycia chorych (tab. 5). Obserwowane różnice mogły się jednak wiązać z zastosowaniem ciągłego wlewu fluorouracylu w schemacie FOLFOX-4 wobec trwającego krótko wstrzyknięcia w schemacie IFL. Ponadto 60% chorych leczonych pierwotnie oksaliplatyną w chwili progresji otrzymywało irynotekan, podczas gdy odwrotna sekwencja dotyczyła jedynie 24% chorych. W grupie chorych otrzymujących chemioterapię z oksaliplatyną częściej obserwowano objawy neuropatii, natomiast biegunki i inne objawy

ze strony układu pokarmowego były częstsze wśród chorych poddawanych chemioterapii z udziałem irynotekanu.

W badaniu *Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie* (GERCOR) [50] porównywano wartość schematów FOLFIRI i FOLFOX-6 (w obu przypadkach fluorouracyl podawano w ciągłym wlewie) z ich wymiennym stosowaniem w chwili wystąpienia progresji. W odróżnieniu od badania NCCTG N9741 nie odnotowano znamiennych różnic zarówno w zakresie odpowiedzi, jak również przeżycia chorych (tab. 5). Obserwacje badania GERCOR potwierdziły wyniki innego badania [51], w którym mediana całkowitego przeżycia była niemal identyczna w przypadku stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z irynotekaniem lub oksaliplatiną.

Koncepcja wykorzystania w leczeniu pierwszej linii trzylekowych schematów zawierających irynotekan i oksaliplatinę w skojarzeniu z biomodulowanym fluorouracylem lub kapecytabiną była przedmiotem dwóch badań z randomizacją, których wyniki są sprzeczne [52, 53]. W badaniu *Gruppo Oncologico Nord Ovest* (GONO) [52], porównującym schematy FOLFOXIRI (schemat 3-lekowy) oraz FOLFIRI (schemat 2-lekowy), wykazano znamienne przewagę pierwszego z wymienionych w zakresie wskaźników odpowiedzi oraz przeżycia. Natomiast porównanie identycznych schematów w badaniu greckiej grupy *Hellenic Oncology Research Group* (HORG) nie wykazało znamiennych różnic [53]. W obu cytowanych badaniach stwierdzono lepszą tolerancję schematu dwulekowego — łączne stosowanie irynotekanu i oksaliplatyny w skojarzeniu z fluorouracylem wiązało się przede wszystkim z większym ryzykiem neutropenii i neuropatii. Istotne jest, że kryteria kwalifikacji chorych do cytowanych badań były bardzo wymagające.

Zalecenia

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że dwulekowe schematy z zastosowaniem irynotekanu lub oksaliplatyny mają zbliżoną skuteczność, natomiast różnią się pod względem profilu działań niepożądanych (schematy z irynotekaniem — mielosupresja i biegunka, schematy z oksaliplatiną — neuropatia). Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania schematów z udziałem większej liczby leków cytotoksycznych.

Chemioterapia wielolekowa (pochodne fluoropirymidynowe)

Wartość schematu wielolekowej chemioterapii zależy od udziału irynotekanu lub oksaliplatyny oraz optymalnego wykorzystania fluoropirymidyn. Bezpośrednie oraz pośrednie porównania [43–49] wskazują na większą skuteczność i lepszą tolerancję fluorouracylu stosowanego w ciągłym wlewie w ramach wielolekowej chemioterapii. Stosowanie fluorouracylu w ciągłym wlewie jest postępowaniem mniej wygodnym niż podanie we wstrzyknięciu. W związku z tym alternatywą może być stosowanie kapecytabiny, której działanie naśladuje ciągły wlew fluorouracylu (kapecytabina jest „prolekiem” o jelitowej absorpcji niezależnej od osobniczych różnic stężenia dehydrogenazy dihydropirymidynowej w błonie śluzowej i trzylekowej konwersji do aktywnych metabolitów).

Wyniki randomizowanych badań [54, 55] wykazały porównywalną skuteczność kapecytabiny i schematu złożonego z fluorouracylu i folinianu wapnia (tab. 6), natomiast tolerancja kapecytabiny była ogólnie lepsza z wyjątkiem częstszego występowania objawów erytrodysestezji. Metodyka cytowanych badań nie przewidywała wykazania wyższej skuteczności kapecytabiny, a interpretując ich wyniki, należy uwzględnić fakt stosowa-

Tabela 6. Chemioterapia pierwszej linii zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy — badania III fazy z bezpośrednim porównaniem fluorouracylu i kapecytabiny

Tabela 6. First-line chemotherapy in colorectal cancer — phase III trials with direct comparison of fluorouracil vs. capecitabine

Badanie	Hoff i wsp. [54]	Van Cutsem i wsp. [55]
Liczba chorych	605	602
Schemat leczenia	CAP vs. FU + FA (wstrzyknięcie)	CAP vs. FU + FA (ciągły wlew)
ORR (%)	25,8 vs. 11,6 p = 0,005	18,9 vs. 15 NS
PFS (miesiące)	4,3 vs. 4,7 NS	5,2 vs. 4,7 NS
OS (miesiące)	12,5 vs. 13,3 NS	13,2 vs. 12,1 NS

CAP — kapecytabina; FU + FA — fluorouracyl + folinian wapnia; ORR (*overall response rate*) — wskaźnik odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; NS (*non significant*) — różnica nieznamienna

nia fluorouracylu w krótkotrwałym wstrzyknięciu w pierwszym badaniu (mniejsza aktywność i gorsza tolerancja). Podczas stosowania kapecytabiny istnieje ryzyko nieprawidłowego przyjmowania leku. W klinicznej praktyce istotne znaczenie ma również znacznie wyższy koszt kapecytabiny.

W badaniu *Bolus Infusional Colorectal Cancer* (BICC-C) [56] porównywano różne możliwości stosowania fluoropirymidyn w schematach wielolekowej chemioterapii z udziałem irynotekanu (fluorouracyl — schematy FOLFIRI i IFL, kapecytabina — schemat CAPIRI). Chemioterapia według schematu FOLFIRI była znacznie skuteczniejsza od leczenia stosowanego w obu pozostałych grupach badania pod względem przeżycia wolnego od progresji (różnica mediany — niespełna 2 miesiące), natomiast mediany całkowitego przeżycia nie różniły się istotnie. Schemat FOLFIRI wyróżniała najlepsza tolerancja.

Porównanie różnych schematów wielolekowej chemioterapii z udziałem oksaliplatiną w badaniu TREE-1 [57], w którym założono stosowanie kapecytabiny (schemat CAPOX) oraz fluorouracylu w ciągłym wlewie (schemat FOLFOX) lub w krótkotrwałym wstrzyknięciu (schemat bFOL), nie wykazano istotnych różnic pod względem skuteczności i tolerancji. Potwierdzenie stanowią wyniki kolejnych badań [58, 59], w których porównywano wartość schematów złożonych z kapecytabiny i oksaliplatiną (schematy CAPOX lub XELOX) lub fluorouracylu stosowanego w ciągłym wlewie (schemat FUFOX). W badaniu niemieckiej grupy schemat CAPOX okazał się mniej skuteczny niż schemat FUFOX [58], natomiast w badaniu grupy hiszpańskiej [59] mediana przeżycia do wystąpienia progresji nie różniła się znacząco oraz odnotowano trend w kierunku niższego wskaźnika odpowiedzi i krótszego czasu ogólnego przeżycia chorych otrzymujących chemioterapię według schematu XELOX w porównaniu ze schematem FUFOX.

Dotychczasowe próby stosowania wielolekowej chemioterapii bez udziału pochodnych fluoropirymidynowych były negatywne. W badaniu FIRE [60] wskaźniki odpowiedzi oraz przeżycia chorych otrzymujących wyłącznie irynotekan i oksaliplatinę (schemat IROX) nie różniły się istotnie w porównaniu z wynikami chemioterapii według schematu FOLFIRI. W omawianym wcześniej badaniu NCCTG N9741 skuteczność schematu bez fluorouracylu (IROX) była niższa w porównaniu ze schematem FOLFOX-4, co potwierdziła aktualizacja wyników wspomnianego badania po dłuższej obserwacji [61].

Zalecenia

Wyniki przedstawionych badań wskazują, że fluorouracyl jest niezbędnym składnikiem wielolekowej chemioterapii pierwszej linii i w skojarzeniu z irynotekaniem lub oksaliplatiną powinien być stosowany w postaci ciągłego wlewu. Zastosowanie kapecytabiny w miejsce fluorouracylu w połączeniu z irynotekaniem lub oksaliplatiną nie wiąże się z wydłużeniem przeżycia. Kapecytabinę w ramach monoterapii i wielolekowej chemioterapii powinno się wykorzystywać jedynie w sytuacjach, w których stosowanie fluorouracylu nie jest możliwe (najczęściej ze względu na brak obwodowego i centralnego dostępu żylnego).

liplatiną powinien być stosowany w postaci ciągłego wlewu. Zastosowanie kapecytabiny w miejsce fluorouracylu w połączeniu z irynotekaniem lub oksaliplatiną nie wiąże się z wydłużeniem przeżycia. Kapecytabinę w ramach monoterapii i wielolekowej chemioterapii powinno się wykorzystywać jedynie w sytuacjach, w których stosowanie fluorouracylu nie jest możliwe (najczęściej ze względu na brak obwodowego i centralnego dostępu żylnego).

Chemioterapia jednolekowa (sekwencyjna monoterapia)

Obecny stan wiedzy wskazuje, że w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy postępowaniem z wyboru jest dwulekowa chemioterapia. Jednocześnie dostępność kilku leków aktywnych w monoterapii uzasadnia ich sekwencyjne stosowanie.

Wartość sekwencyjnej monoterapii oceniono w ramach randomizowanego badania FOCUS [62]. Istotą 5-ramiennego badania III fazy było porównanie przeżycia chorych poddawanych wielolekowej chemioterapii (fluorouracyl i folinian wapnia z irynotekaniem lub oksaliplatiną) z sekwencyjnym leczeniem (fluorouracyl łącznie z folinianem wapnia do progresji i następnie irynotekan w monoterapii lub wielolekowy schemat z irynotekaniem lub oksaliplatiną w skojarzeniu z fluorouracylem i folinianem wapnia). Wskaźnik odpowiedzi uzyskanych pod wpływem pierwotnego zastosowania wielolekowego schematu był wyższy niż w przypadku obu wariantów sekwencyjnej monoterapii, ale nie miało to istotnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. Znacząco lepszy czas całkowitego przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną (fluorouracyl i folinian w monoterapii z dalszą monoterapią irynotekaniem) odnotowano jedynie w przypadku chorych pierwotnie poddawanych wielolekowej chemioterapii z irynotekaniem, ale różnica wyniosła niespełna 3 miesiące (16,7 vs. 13,9 miesiąca). W interpretacji wyników badania FOCUS należy uwzględnić fakt kwalifikowania wyłącznie chorych z założenia gorszym rokowaniem, co oznacza wykluczenie możliwości przeprowadzenia resekcji przerzutów po wstępnej chemioterapii. Jednocześnie pierwotne zastosowanie monoterapii z wykorzystywaniem wielolekowych schematów dopiero w chwili niepowodzenia nie wpłynęło na pogorszenie ogólnych wyników.

W holenderskim badaniu CAIRO porównano sekwencyjną monoterapię (pierwsza linia — kapecytabina, druga linia — irynotekan, trzecia linia — oksaliplatiną i kapecytabina) z wielolekową chemioterapią (pierwsza linia — irynotekan i kapecytabina, druga linia — oksaliplatiną i kapecytabina) u odpowiednio 410 i 339 chorych. Wyniki badania wykazały porównywalną tolerancję w obu grupach chorych z wyjątkiem znacząco częstszego występowania objawów erytrodystezji

u chorych leczonych sekwencyjnie oraz możliwość uzyskania zbliżonych wskaźników przeżycia (mediana czasu przeżycia całkowitego — 16,3 vs. 17,4 miesiąca) [63].

Zalecenia

Obecny stan wiedzy uzasadnia sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków wyłącznie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania wielolekowej chemioterapii. W pozostałych sytuacjach, a szczególnie wobec przewidywanego wycięcia przerzutów po chemioterapii, leczenie powinno polegać na stosowaniu wielolekowych schematów.

Chemioterapia podtrzymująca po leczeniu indukującym oraz leczenie reindukujące

Wyniki badań prowadzonych w ubiegłej dekadzie nie potwierdziły korzyści w następstwie przedłużonego stosowania chemioterapii (wielolekowe schematy lub monoterapia) do wystąpienia progresji choroby. Jednocześnie u znacznej części chorych przeprowadzenie pełnego leczenia pierwszej linii utrudniają lub uniemożliwiają działania niepożądane (zwłaszcza neuropatia). Fakt ten uzasadnia próby stosowania mniej intensywnego leczenia podtrzymującego po krótszym okresie indukcji z późniejszym ponownym zastosowaniem pierwotnego schematu wielolekowej chemioterapii.

W badaniu OPTIMOX [64] poddano ocenie koncepcję leczenia podtrzymującego. W pierwszej grupie chorzy otrzymywali indukcyjną chemioterapię (6 cykli według schematu FOLFOX-7), a podtrzymująco fluorouracyl z folinianem wapnia i ponownie chemioterapię według pierwotnie stosowanego schematu (6 cykli według schematu FOLFOX-7). W drugiej grupie chemioterapię według schematu FOLFOX-4 stosowano do wystąpienia progresji choroby lub objawów nietolerancji. Wykazano podobną skuteczność leczenia w obu grupach chorych (mediana przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego odpowiednio — 18 i 17 tygodni oraz 21,4 i 20,7 miesiąca). Mediana czasu całkowitego przeżycia w następstwie podtrzymującego leczenia (ponad 20 miesięcy) jest wynikiem porównywalnym do uzyskanego pod wpływem wielolekowej chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem. Należy podkreślić, że ponowne zastosowanie chemioterapii według schematu FOLFOX-7 było możliwe zaledwie u około 40% chorych, co uzasadnia dalsze badania z wykorzystaniem monoterapii oksaliplatiną w fazie reindukcji.

Zalecenia

Podtrzymujące leczenie po zakończeniu fazy indukcyjnej i/lub podejmowanie prób reindukcji są obiecującymi kierunkami w badaniach nad paliatywną chemiote-

rapią, ale nie powinny być wykorzystywane w klinicznej praktyce.

Chemioterapia u chorych w podeszłym wieku

Niemal 50% wszystkich zachorowań na raka okrężnicy i odbytnicy w Europie dotyczy chorych w wieku powyżej 70 roku życia [2]. Retrospektywne analizy ujawniły wyższe ryzyko występowania działań niepożądanych u chorych w wieku podeszłym, przy czym znamienne różnice dotyczyły objawów mielotoksyczności (inne powikłania występowały częściej, ale różnice nie były znamienne) [61, 65]. Jednocześnie wspomniane analizy retrospektywne oraz brytyjska metaanaliza *Colorectal Cancer Collaborative Group* (CCCG) [66] wykazały, że korzyści z paliatywnej chemioterapii nie zależą od wieku chorych.

Niewielki udział w klinicznych badaniach (poniżej 20% ogólnej populacji) powoduje, że wartość wielolekowej chemioterapii stosowanej u chorych powyżej 70–75 roku życia nie została ostatecznie udowodniona. Nie przedstawiono wyników randomizowanych badań z porównaniem różnych możliwości chemioterapii w tej grupie chorych, a dostępne wyniki retrospektywnych analiz oraz badań II fazy [67, 68] nie mogą stanowić ostatecznego dowodu.

Zalecenia

Obecny stan wiedzy uzasadnia możliwość stosowania wielolekowej chemioterapii u chorych w podeszłym wieku, ale decyzja powinna zawsze uwzględniać ich stan sprawności, wydolność nerek i wątroby oraz współwystępujące choroby mogące wpływać na metabolizm leków i ich przewidywaną toksyczność. Racjonalnym podejściem jest stosowanie monoterapii z wykorzystaniem pochodnych fluoropirymidynowych (fluorouracyl z folinianem wapnia lub kapecytabina).

Chemioterapia w skojarzeniu z chirurgicznym leczeniem przerzutów

U części chorych z rozpoznaniem raka okrężnicy lub odbytnicy, u których po pierwotnym leczeniu występują przerzuty w wątrobie lub płucach, możliwe jest zastosowanie radykalnego leczenia. W tej grupie chorych korzystne znaczenie prognostyczne ma miejscowa kontrola nowotworu, niska wartość stężenia antygenu nowotworowego (CEA, *carcinoembryonal antigen*), ograniczony zasięg choroby (zajęcie jednego narządu) i dobry stan sprawności chorego. Podstawową metodą leczenia chorych, którzy spełniają wymienione warunki, powinna być próba chirurgicznego wycięcia przerzutów (rutynowe stosowanie wyłącznej chemioterapii u chorych z przerzutami w jednym narządzie jest postępowaniem niewłaściwym).

U chorych, u których możliwość wykonania pierwotnego wycięcia przerzutów jest wątpliwa, należy rozważyć wstępną chemioterapię. Decyzja o zastosowaniu chemioterapii i wyborze schematu powinna uwzględniać również ryzyko powikłań okołoperacyjnych. W związku z tym wstępnej chemioterapii nie powinno się stosować zbyt długo. Celowość wstępnej chemioterapii uzasadniają między innymi wyniki retrospektywnej analizy badania NCCTG N9741. Większe prawdopodobieństwo wykonania doszczętnego wycięcia przerzutów w wątrobie dotyczyło chorych poddawanych chemioterapii według schematu FOLFOX-4 w porównaniu ze schematem IFL, co wiązało się z częstszym występowaniem całkowitych odpowiedzi [69]. Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego przeżycia były 2-krotnie dłuższe u chorych z całkowitą odpowiedzią na wstępną chemioterapię niż u chorych z częściową odpowiedzią (odpowiednio — 15,4 i 7,3 miesiąca oraz 44,3 i 22,6 miesiąca).

W piśmiennictwie nie ma wystarczających dowodów, które uzasadniają konieczność stosowania uzupełniającej chemioterapii po wycięciu przerzutów. Metaanaliza wyników badań z zastosowaniem chemioterapii po wycięciu przerzutów wykazała poprawę wskaźników przeżycia, aczkolwiek w odniesieniu do całkowitego przeżycia różnica nie była znamienna. Należy jednak podkreślić, że w ramach ocenianych badań nie stosowano leków nowej generacji (irynotekan lub oksaliplatyna) [70]. Wyniki badania *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 40983 wskazują, że chemioterapia poprzedzająca resekcję przerzutów może być również uzasadniona u chorych z możliwymi do wycięcia przerzutami w wątrobie lub/i płucach [71].

Szczególą sytuację kliniczną stanowi jednoczesne rozpoznanie raka okrężnicy i synchronicznych przerzutów (wątroba, płuca lub jama otrzewnej), których wycięcie jest możliwe. W tej sytuacji zaleca się zastosowanie wstępnej chemioterapii z udziałem oksaliplatyny lub irynotekanu przez 8–10 tygodni, a następnie wykonanie kolektomii z jednoczesnym lub odroczonego wycięciem przerzutów oraz kontynuację chemioterapii (łącznie czas chemioterapii wstępnej i pooperacyjnej — 6 miesięcy). Opisane postępowanie daje możliwość uzyskania 5-letniego przeżycia u około 30–35% chorych, co jest wynikiem znacząco lepszym niż po zastosowaniu wyłącznej chemioterapii [72].

Zalecenia

Zastosowanie chemioterapii przed wycięciem przerzutów zwiększa o około 20% prawdopodobieństwo wykonania doszczętnego resekcji przerzutów i jest zalecanym postępowaniem pod warunkiem prawidłowej kwalifikacji chorych. Celowość stosowania wstępnej chemioterapii przed wycięciem przerzutów jest lepiej udokumentowana

w przypadku ich umiejscowienia w wątrobie niż dla lokalizacji płucnej. Wstępne leczenie powinno polegać na podaniu 2–3 cykli chemioterapii z udziałem oksaliplatyny oraz fluorouracylu i folinianu wapnia (większy potencjał cytoredukcyjny w porównaniu ze schematami z irynotekaniem).

Chemioterapia przetętnicza w przypadku braku możliwości chirurgicznego leczenia przerzutów

Teoretycznym uzasadnieniem dla przetętniczej chemioterapii stosowanej u chorych z przerzutami raka jelita grubego w wątrobie jest unikalny charakter unaczynienia (przerzuty — układ tętnicy wątrobowej, prawidłowy mięsz — układ żyły wrotnej).

W ramach randomizowanych badań u chorych z przerzutami w wątrobie, których wycięcie nie było możliwe, porównywano systemową chemioterapię z podawaniem fluoropirymidyn drogą przetętniczną. Wśród stosowanych leków optymalna wydaje się floksurydyna w związku z krótkim czasem półtrwania i wysokim wskaźnikiem wychwytu wątrobowego. Wspomniane badania wykazały możliwość częstszego uzyskania odpowiedzi w następstwie przetętniczej chemioterapii, natomiast wpływ na przeżycie chorych był niepewny.

Metaanaliza 10 badań randomizowanych z udziałem 1277 chorych nie wykazała znamiennej różnicy w zakresie czasu całkowitego przeżycia chorych otrzymujących chemioterapię przetętniczną i systemową (odpowiednio — 15,9 i 12,4 miesiąca) [73].

Zalecenia

Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania przetętniczej chemioterapii zawierającej fluoropirymidyny u chorych z przerzutami w wątrobie, które nie kwalifikują się do wycięcia. Przetętnicza chemioterapia z wykorzystaniem leków nowej generacji jest postępowaniem doświadczalnym.

Chemioterapia kolejnych linii

Dostępność kilku leków o potwierdzonej aktywności w raku okrężnicy lub odbytnicy uzasadnia stosowanie chemioterapii kolejnych linii, przy czym zawsze należy uwzględniać wcześniej stosowane leczenie (w tym rodzaj uzupełniającej chemioterapii oraz chemioterapii paliatywnej i kategorię uzyskanej odpowiedzi), a także stan sprawności chorego i powikłania przetrwałe po wcześniejszym leczeniu.

Zastosowanie schematów z oksaliplatyną (FOLFOX lub CAPOX) w przypadku progresji po wcześniejszej chemioterapii z udziałem irynotekanu pozwala uzyskać odpowiedź u 10–15% chorych oraz medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w granicach

4–5 miesięcy [50, 51]. Natomiast w odwrotnej sytuacji (oksaliplatyna w ramach leczenia pierwszej linii) zastosowanie schematów FOLFIRI lub CAPIRI umożliwia uzyskanie 5–20% odpowiedzi i mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w granicach 2,5–5 miesięcy [50, 51].

Wyniki cytowanego wcześniej badania FOCUS [62] nie uzasadniają stosowania irynotekanu w monoterapii u chorych, którzy otrzymywali oksaliplatynę w ramach leczenia pierwszej linii (irynotekan powinno się stosować w skojarzeniu z fluorouracylem i folinianem wapnia).

Stosowanie innych leków cytotoksycznych (np. gemcytabina) w ramach chemioterapii kolejnych linii nie jest postępowaniem standardowym.

Zalecenia

Obecny stan wiedzy uzasadnia podejmowanie chemioterapii kolejnych linii ze względu na możliwość przedłużenia przeżycia chorych i uzyskania poprawy jego jakości w porównaniu z objawowym postępowaniem. W każdym przypadku należy przeprowadzić staranną analizę potencjalnych korzyści i ryzyka niepożądanych następstw leczenia.

Rak okrężnicy i odbytnicy — leczenie ukierunkowane molekularnie

Poznanie molekularnych zaburzeń, a zwłaszcza odkrycie białkowych produktów nieprawidłowo funkcjonujących genów, zostało wykorzystane dla opracowania leków ukierunkowanych molekularnie, które swoiście ingerują w patomechanizm raka jelita grubego.

Spośród wielu leków ukierunkowanych molekularnie w raku jelita grubego zarejestrowano bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab. W niniejszym opracowaniu przedstawiono przede wszystkim wyniki badań klinicznych z losowym doбором chorych. Zalecenia odnoszą się w równym stopniu do raka okrężnicy (anatomicznie określona kątnica jest w sensie onkologicznym częścią okrężnicy), jak również raka odbytnicy. Zalecenia dotyczą również chorych w wieku powyżej 65 roku życia.

Leczenie pooperacyjne

Wyników badań, w których oceniano wartość bewacyzumabu w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego (BO 17920 — AVANT) oraz cetuksymabu (PETACC-8 i NCCTG N0147), nie przedstawiono w postaci pełnych publikacji w czasopiśmie, co uniemożliwia zalecanie wymienionych leków do stosowania w klinicznej praktyce.

Zalecenia

Bewacyzumab i cetuksymab w uzupełniającym leczeniu mogą być stosowane wyłącznie w ramach prospektywnych badań klinicznych.

Leczenie paliatywne pierwszej linii

Bewacyzumab

W badaniu III fazy (AVF 2107g) obejmującym chorych spełniających ściśle kryteria (między innymi stan sprawności 0–1, przewidywany czas przeżycia ponad 3 miesiące, brak wodobrzusza oraz odpowiednia wydolność nerek, wątroby, układu sercowo-naczyniowego i układu krwiotwórczego) dodanie bewacyzumabu do chemioterapii według schematu IFL wiązało się z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia o 4,7 miesiąca i czasu przeżycia do progresji o 4,4 miesiąca w porównaniu z wyłączną chemioterapią (tab. 7). Końcowa publikacja nie zawiera informacji na temat wpływu leczenia na jakość życia chorych, chociaż był to jeden z zaplanowanych wyjściowo wskaźników oceny [74]. Zbiorcza analiza, obejmująca wyniki wspomnianego badania oraz dodatkowo wyniki badań II fazy (AVF 0780g i AVF 2192g), wykazała przedłużenie czasu całkowitego przeżycia o 3,3 miesiąca oraz czasu do wystąpienia progresji o 3,2 miesiąca w następstwie dodania bewacyzumabu do chemioterapii [75]. We wszystkich wymienionych badaniach działania niepożądane w stopniach 3. i 4. obserwowano znamienne częściej wśród chorych otrzymujących be-

Tabela 7. Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka okrężnicy i raka odbytnicy — badanie III fazy AVF 2107 (irynotekan w skojarzeniu z fluorouracylem i folinianem wapnia oraz bewacyzumab)

Table 7. First-line chemotherapy in advanced colorectal cancer — phase III trial AVF 2107 (irinotecan plus fluorouracil plus folinic acid and bevacizumab)

Badanie AVF 2107 [74]

Schemat	Bewacyzumab + IFL	IFL
Chorzy	403	412
ORR (%)	41,0	32,6
	$p = 0,004$	
PFS (miesiące)	10,6	6,2
	$p < 0,0001$	
OS (miesiące)	20,3	15,6
	$p < 0,0001$	

ORR (*overall response rate*) — wskaźnik odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; IFL — irynotekan + fluorouracyl (wstrzyknięcie) + folinian wapnia

wacyzumab (odpowiednio — 85% i 74%, 74% i 54% oraz 87% i 71%). Wśród chorych leczonych bewacyzumabem znamienne częściej stwierdzano nadciśnienie w 3. i 4. stopniu (w poszczególnych badaniach odpowiednio — 11% i 3,7%, 8,6% i 0% oraz 16% i 3%), a także białkomocz i epizody perforacji przewodu pokarmowego.

Farmakoekonomiczna analiza brytyjska, przeprowadzona przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), w przypadku bewacyzumabu oceniła wartość wskaźnika użyteczności QALY (*quality-adjusted life years*). W odniesieniu do cytowanych wcześniej badań z zastosowaniem bewacyzumabu wartość wskaźnika oszacowano na 57 000–107 000 brytyjskich funtów w zależności od przyjętej metody oceny, przy czym pułap efektywności kosztowej w Wielkiej Brytanii wynosi 30 000 funtów [76]. Wartość bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI była przedmiotem oceny w dwóch badaniach, które nie mają charakteru doświadczeń III fazy i dostępne są jedynie w postaci zjazdowych streszczeń.

Wyniki badań z zastosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematami chemioterapii zawierającymi oksaliplatynę (FOLFOX-4 lub XELOX) nie wykazały znamiennego wpływu na wskaźniki przeżycia i przedstawiono je jedynie w postaci zjazdowych doniesień. W związku z tym nie uwzględniono ich w obecnym opracowaniu.

Zalecenia

Wydłużenie przeżycia w następstwie dodania bewacyzumabu do chemioterapii wykazano dotychczas wyłącznie w jednym badaniu III fazy, którego wyniki przedstawiono w pełnej postaci.

Leczenie bewacyzumabem wiąże się z większym ryzykiem występowania poważnych działań niepożądanych. Nie jest znany wpływ stosowania leku na wskaźniki jakości życia chorych, a wyniki farmakoekonomicznych analiz są niekorzystne. Dotychczas nie określono żadnego czynnika, który pozwoliłby na racjonalną kwalifikację chorych do leczenia. W związku z tym konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych, których celem powinno być ściśle określenie kryteriów doboru chorych.

Cetuksymab

Dotychczas nie opublikowano pełnej wersji wyników badań III fazy, w których oceniano wartość cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią pierwszej linii. W dostępnym jedynie w postaci zjazdowego streszczenia badaniu CRYSTAL oceniono efekty dodania cetuksymabu do schematu FOLFIRI u chorych na uogólnionego raka jelita grubego z ekspresją receptora naskórkowe-

go czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [77]. Wstępna analiza wykazała, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii (schemat C-FOLFIRI) wiąże się ze znamionym przedłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji i zwiększeniem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi w porównaniu ze stosowaniem wyłącznej chemioterapii (tab. 8). Nie przedstawiono jednak informacji na temat wpływu na czas całkowitego przeżycia. Stwierdzono również, że po wstępnym zastosowaniu schematu C-FOLFIRI częściej niż w przypadku wyłącznej chemioterapii możliwe było wykonanie wycięcia przerzutów (6,0% vs. 2,5%), a w tym również wycięcia doszczętnego (4,3% vs. 1,5%). Różnica dotyczyła również chorych ze zmianami ograniczonymi wyłącznie do wątroby (9,8% vs. 4,5%).

Wartość cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematów FOLFIRI lub FOLFOX oceniano w badaniu CALGB 80203 [78], natomiast przedmiotem randomizowanego badania II fazy OPUS [79] było porównanie schematu FOLFOX-4 z cetuksymabem lub bez niego. Ostatecznych wyników obu cytowanych badań z uwzględnieniem wpływu na czas przeżycia wolnego od nawrotu i czas przeżycia całkowitego jeszcze nie opublikowano.

Dotychczasowe badania z udziałem cetuksymabu obejmowały na ogół chorych z potwierdzoną immunohistochemicznie ekspresją EGFR w komórkach nowotworu. Wydaje się jednak, że wspomniany czynnik nie ma istot-

Tabela 8. Leczenie pierwszej linii zaawansowanego raka okrężnicy i raka odbytnicy — badanie III fazy (irinotecan w skojarzeniu z fluorouracylem i folinianem wapnia oraz cetuksymab)

Table 8. First-line chemotherapy in advanced colorectal cancer — phase III trial (irinotecan plus fluorouracil plus folinic acid and cetuximab)

Badanie CRYSTAL [76]

Schemat	Cetuksymab + FOLFIRI	FOLFIRI
Chorzy	608	609
ORR (%)	46,9	38,7
	p = 0,0038	
PFS (miesiące)	8,9	8,0
	p = 0,036	
PFS-LM (miesiące)	11,4	9,2
	p = 0,023	
OS (miesiące)	Brak danych	Brak danych

ORR (*overall response rate*) — wskaźnik odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; PFS-LM (*progression-free survival — liver metastases*) — przeżycie wolne od progresji-wyłącznie przerzuty w wątrobie; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite

nego znaczenia predykcyjnego [80]. Ostatnio opublikowane wyniki retrospektywnej analizy wskazują, że cechą silnie związaną z brakiem efektu leczenia cetuksymabem może się okazać obecność mutacji genu *K-RAS* w komórkach nowotworu [81]. Wspomniana zależność wymaga jednak potwierdzenia w ramach prospektywnych badań. Wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi u chorych z wysypką skórą o nasileniu przynajmniej 2. stopnia podczas stosowania cetuksymabu nie ma klinicznej wartości predykcyjnej, ponieważ zmiany te ujawniają się dopiero w trakcie leczenia.

Zalecenia

Obecny stan wiedzy nie stanowi podstawy dla zalecenia cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach standardowego leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego.

Panitumumab

Dotychczas nie przedstawiono żadnych badań wskazujących na korzyści związane ze stosowaniem panitumumabu w ramach pierwszej linii leczenia. Wstępna analiza wyników badania III fazy schematu dwulekowego z oksaliplatyną lub irynotekaniem w skojarzeniu z bewacyzumabem i/lub panitumumabem *Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation* (PACCE) wykazała znamienne krótszy czas przeżycia do progresji i czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych panitumumabem, co spowodowało przerwanie badania. W grupie chorych otrzymujących panitumumab stwierdzono większą częstość występowania działań niepożądanych i mniejszy odsetek odpowiedzi klinicznych (37% vs. 56%) [82].

Zalecenia

Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania panitumumabu w leczeniu pierwszej linii chorych na uogólnionego raka jelita grubego.

Leczenie paliatywne drugiej linii

Bewacyzumab

W badaniu ECOG E3200 [83] oceniano wartość bewacyzumabu w leczeniu drugiej linii chorych, u których doszło do niepowodzenia wcześniejszej chemioterapii zawierającej fluoropirymidyny i irynotekan. Chorzy losowo otrzymywali chemioterapię według schematu FOLFOX-4 z bewacyzumabem, wyłącznie schemat FOLFOX-4 lub jedynie bewacyzumab. Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego były najdłuższe w grupie chorych otrzymują-

cych bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią (odpowiednio — 7,3, 4,7 i 2,7 miesiąca oraz 12,9, 10,8 i 10,2 miesiąca). Odpowiedzi występowały znamienne częściej w przypadku dodania bewacyzumabu do chemioterapii (odpowiednio — 22,7%, 8,6% i 3,3%). Odsetek niepożądanych objawów w 3 i 4 stopniu był wyższy w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab łącznie z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią (odpowiednio — 75% i 61%). Różnice w zakresie działań niepożądanych 3 i 4 stopnia dotyczyły neuropatii, nadciśnienia, krwawień i wymiotów. Badanie nie zakładało oceny wpływu leczenia z udziałem bewacyzumabu na wskaźniki jakości życia chorych.

Zalecenia

Obecnie dostępne informacje pochodzą z jednego badania III fazy wobec tego oraz z uwagi na brak czynników predykcyjnych wykorzystanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach leczenia drugiej linii chorych na zaawansowanego raka okrężnicy oraz raka odbytnicy jest ograniczone.

Cetuksymab

W badaniu EPIC, dostępnym jedynie w postaci streszczenia, chorych na uogólnionego raka jelita grubego z ekspresją EGFR po wcześniejszej chemioterapii zawierającej fluoropirymidyny i oksaliplatynę przydzielano losowo do leczenia cetuksymabem z irynotekaniem lub wyłącznie irynotekaniem [84]. W grupie chorych otrzymujących cetuksymab i irynotekan stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi (odpowiednio — 16% i 4%) oraz znamienne dłuższą medianę czasu przeżycia do progresji choroby (odpowiednio — 4 vs. 2,6 miesiąca), ale czas przeżycia całkowitego nie różnił się istotnie. Toksyczność leczenia skojarzonego była wyższa niż monoterapii irynotekaniem (biegunka — 29% i 16%, zespół zmęczenia — 9% i 5%, wysypka 3 lub 4 stopnia — 8% i 0,5%).

W badaniu II fazy z randomizacją BOND chorzy z progresją choroby w trakcie chemioterapii z udziałem irynotekanu lub w ciągu 3-miesięcznego okresu po jej zakończeniu otrzymywali cetuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z irynotekaniem [85]. Leczenie zawierające oba leki pozwoliło uzyskać znamienne wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi i istotne wydłużenie czasu przeżycia do progresji, natomiast czas przeżycia całkowitego nie różnił się. Konstrukcja badania (brak możliwości oceny wpływu na czas całkowitego przeżycia w badaniu II fazy z randomizacją) nie pozwala na określenie korzyści w związku ze stosowaniem cetuksymabu. Udział działań niepożądanych 3 i 4 stopnia był znacząco wyższy w grupie chorych otrzymujących irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem niż wśród pacjentów poddawanych monoterapii cetuksymabem (powi-

kłania ogólnie — 65% i 43%, biegunka — 21% i 2%, neutropenia — 9% i 0%, wysypka — 9% i 5%).

Przeprowadzona przez NICE farmakoekonomiczna ocena użyteczności leczenia cetuksymabem wykazała, że wskaźnik QALY znacznie przekracza przyjętą w Wielkiej Brytanii wartość 30 000 funtów. Był to jeden z najważniejszych powodów, dla których stosowanie cetuksymabu w raku jelita grubego nie uzyskało rekomendacji NICE w Wielkiej Brytanii [76].

Badanie III fazy EXPLORE [85], którego celem było porównanie leczenia drugiej linii za pomocą cetuksymabu i chemioterapii według schematu FOLFOX-4 z wyłączną chemioterapią według schematu FOLFOX-4 lub monoterapią cetuksymabem u chorych po wcześniejszej chemioterapii irynotekanem, zostało przerwane z powodu zbyt wolnego naboru, co nie pozwala na wyciągnięcie żadnych wniosków.

Zalecenia

Obecny stan wiedzy nie uzasadnia zastosowania cetuksymabu w skojarzeniu z irynotekanem w ramach standardowego leczenia drugiej linii chorych na przerzutowego raka jelita grubego.

Panitumumab

Nie przedstawiono dotychczas wyników badań, które uzasadniałyby stosowanie panitumumabu w ramach leczenia drugiej linii chorych na uogólnionego raka jelita grubego.

Zalecenia

Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania panitumumabu w leczeniu drugiej linii chorych na uogólnionego raka jelita grubego.

Leczenie paliatywne powyżej drugiej linii

Dotychczas nie opublikowano wyników badań III fazy, które wskazywałyby na możliwość odniesienia korzyści po leczeniu bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem w monoterapii lub łącznie z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią stosowaną w ramach leczenia trzeciej i dalszych linii.

Badanie BOND-2 miało jedynie charakter doświadczenia II fazy z randomizacją i niezależnie od zachęcających wyników [87] nie powinno stanowić podstawy do zalecania ocenianego schematu leczenia (cetuksymab i bewacyzumab łącznie z irynotekanem) w praktyce klinicznej.

Porównanie najlepszego leczenia objawowego z monoterapią cetuksymabem [88] lub panitumumabem [89] nie wykazało klinicznie znaczącego wpływu na wskaźni-

ki przeżycia w następstwie zastosowania wymienionych leków. Zastosowanie cetuksymabu pozwoliło uzyskać przedłużenie czasu przeżycia całkowitego o 6 tygodni [88]. Różnica w zakresie mediany czasu przeżycia do progresji między terapią z zastosowaniem panitumumabu i objawowym postępowaniem wyniosła 7 dni, przy zupełnym braku wpływu na czas całkowitego przeżycia [89].

Zalecenia

Wyniki dotychczas opublikowanych badań klinicznych nie stanowią uzasadnienia dla stosowania monoklonalnych przeciwciał (bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab) w leczeniu trzeciej lub dalszej linii chorych na uogólnionego raka jelita grubego.

Podsumowanie

Ewolucja możliwości systemowego leczenia raka okrężnicy i raka odbytnicy dotyczy zarówno postępowania uzupełniającego, jak również paliatywnego.

Badania z losowym doбором chorych wykazały podobną skuteczność fluorouracylu z biochemiczną modulacją folinianem wapnia i kapecytabiny oraz znamienne lepsze wyniki uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej z udziałem oksaliplatyny. Fluorouracyl stosowany w ciągłym wlewie w monoterapii lub wielolekowych schematach jest lepiej tolerowany niż po podaniu w krótkim wstrzyknięciu. Wartość uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej została udowodniona u chorych z nowotworem w III stopniu zaawansowania. U chorych na raka okrężnicy lub raka odbytnicy w II stopniu zaawansowania stosowanie uzupełniającej chemioterapii jest kontrowersyjne i może być rozważane jedynie w sytuacji stwierdzenia czynników wysokiego ryzyka nawrotu. Uzupełniające leczenie powinno się podejmować przed upływem 8 tygodni po operacji i kontynuować przez 6 miesięcy.

Postępowaniem z wyboru w miejscowo zaawansowanym raku odbytnicy jest przedoperacyjne napromienianie, a w przypadku zaawansowania uniemożliwiającego pierwotną resekcję zaleca się przedoperacyjną radiochemioterapię. U chorych po całkowitym wycięciu mezorektum z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z obecnością komórek raka w obwodowym marginesie cięcia chirurgicznego oraz z marginesem do 2 mm, którzy nie otrzymali przedoperacyjnego napromieniania, należy stosować pooperacyjną radiochemioterapię. Rola leków ukierunkowanych molekularnie w ramach uzupełniającego leczenia chorych na raka okrężnicy i raka odbytnicy jest przedmiotem prospektywnych badań. Standardem leczenia pierwszej linii w zaawansowanym raku okrężnicy i raku odbytnicy jest obecnie wielolekowa chemioterapia (schematy dwulekowe z udziałem flu-

orouracylu z biomodulacją folinianem wapnia oraz irynotekanu lub oksaliplatyny). Stosowanie kapecytabiny w skojarzeniu z irynotekaniem lub oksaliplatyną nie poprawia wyników w porównaniu ze schematami z udziałem biomodulowanego fluorouracylu. Sekwencyjną monoterapię powinno się rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do wielolekowej chemioterapii. Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania przedłużonej chemioterapii podtrzymującej i/lub ponownego leczenia według wyjściowo stosowanego schematu. Kwalifikacja do paliatywnej chemioterapii pierwszej oraz kolejnych linii powinna uwzględniać przede wszystkim stan chorych, a nie wyłącznie ich wiek. Stosowanie chemioterapii przed wycięciem przerzutów, szczególnie umiejscowionych w wątrobie, poprawia wyniki leczenia. Wyniki badań nie uzasadniają stosowania paliatywnej chemioterapii przetętniczej.

W niektórych badaniach wykazano możliwość wydłużenia czasu przeżycia do progresji lub czasu całkowitego przeżycia pod wpływem kojarzenia wielolekowej chemioterapii z lekami ukierunkowanymi molekularnie (bewacyzumab i cetuksymab) w ramach pierwszej i kolejnych linii leczenia. Większość doniesień na ten temat ma jednak wstępny charakter. Dodatkowo, nie określono dotychczas wiarygodnych czynników o znaczeniu predykcyjnym dla ukierunkowanych molekularnie leków, co w zasadniczy sposób ogranicza możliwość ich wykorzystania w klinicznej praktyce. Stosowanie wspomnianych leków wiąże się z występowaniem działań niepożądanych, co szczególnie dotyczy bewacyzumabu. Wszystkie leki ukierunkowane molekularnie są bardzo kosztowne. Wymienione czynniki ograniczają możliwość wykorzystania bewacyzumabu, cetuksymabu i panitumumabu w klinicznej praktyce.

Autorzy dziękują Polskiemu Towarzystwu Onkologii Klinicznej za objęcie patronatem spotkania.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2006.
2. Verdecchia A., Francisci S., Brenner H. i wsp. Recent cancer survival in Europe: a 2000–2002 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 784–796.
3. Galandiuk S., Wieand H.S., Moertel C.G. i wsp. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1992; 174: 27–32.
4. Buyse M., Zeleniuch-Jacquotte A., Chalmers T.C. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know? *JAMA* 1988; 259: 3571–3578.
5. Wolmark N., Fisher B., Rockette H. i wsp. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP Protocol C-01. *J. Natl. Cancer Inst.* 1988; 80: 30–36.
6. Laurie J.A., Moertel C.G., Fleming T.R. i wsp. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1447–1456.
7. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. i wsp. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 352–358.
8. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. i wsp. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 321–326.
9. Wolmark N., Rockette H., Fisher B. i wsp. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1879–1887.
10. O'Connell M.J., Mailliard J.A., Kahn M.J. i wsp. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 246–250.
11. Wolmark N., Rockette H., Mamounas E. i wsp. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3553–3559.
12. Haller D.G., Catalano P.J., Macdonald J.S. i wsp. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8671–8678.
13. Saini A., Norman A.R., Cunningham D. i wsp. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1859–1865.
14. Gill S., Loprinzi C.L., Sargent D.J. i wsp. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1797–1806.
15. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–2029.
16. Scheithauer W., McKendrick J., Begbie S. i wsp. Oral capecitabine as an alternative to iv 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1735–1743.
17. Twelves C., Wong A., Nowacki M.P. i wsp. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2696–2704.
18. Lembersky B.C., Wieand H.S., Petrelli N.J. i wsp. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2059–2064.
19. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. i wsp. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2343–2351.
20. De Gramont A., Boni C., Navarro M. i wsp. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 246 (abstract).
21. Kuebler J.P., Wieand H.S., O'Connell M.J. i wsp. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2198–2204.
22. Sargent D.J., Patiyil S., Yothers G. i wsp. End-points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4569–4574.
23. Saltz L.B., Niedzwiecki D., Hollins D. i wsp. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3456–3461.
24. Van Cutsem E., Labianca R., Hossfeld G. i wsp. 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 (PETACC 3). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 3 (abstract).
25. Ychou M.R., Raoul J.L., Douillard J.Y. i wsp. A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 16 (abstract).

26. Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary effects. *Dis. Colon. Rectum* 1993; 36: 564–572.
27. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. i wsp. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1731–1740.
28. Sebag-Montfiore D., Steele R., Quike P. i wsp. Short-course preoperative radiotherapy results improves outcome when compared with highly selective postoperative radiochemotherapy. Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. *Radiother. Oncol.* 2006; 81 (supl. 1): 19 (abstract).
29. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. i wsp. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5644–5650.
30. Bosset J.F., Collette L., Calais G. i wsp. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1114–1123.
31. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Long-term results of randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2006; 93: 1215–1223.
32. Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F. i wsp. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4620–4625.
33. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. i wsp. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann. Surg.* 2007; 246: 693–701.
34. Braendengen M., Tveit K.M., Berglund A. i wsp. A randomised phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. *Eur. J. Cancer* 2005; 3/2 (supl.): 172 (abstract).
35. The AXIS collaborators. Randomized clinical trial of adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil infusion in colorectal cancer (AXIS). *Br. J. Surg.* 2003; 90: 1200–1212.
36. Taal B.G., Van Tinteren H., Zoetmulder F.A.N. Adjuvant 5Fu plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br. J. Cancer* 2001; 85: 1437–1443.
37. Fountzilas G., Zisiadis A., Dafni U. i wsp. Postoperative radiation and concomitant bolus fluorouracil with or without additional chemotherapy with fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with high-risk rectal cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 671–676.
38. Cafiero F., Gipponi M., Peressini A. i wsp. Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. postoperative RT plus 5-Fu and levamisole in patients with TNM stage II–III resectable rectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 2000; 75: 80–88.
39. Cionini L., Manfredi B., Sainato A. i wsp. Randomized study of postoperative chemotherapy (CT) after preoperative chemoradiation (CTRT) in locally advanced rectal cancer (LARC). Preliminary results. *Eur. J. Cancer* 2001; 37 (supl. 6): 300 (abstract).
40. Hamada C., Sakamoto J., Yasutomi M. i wsp. An individual patient data meta-analysis of adjuvant chemotherapy with UFT in patients with curatively resected rectal cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 24: 263 (abstract).
41. The Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 896–903.
42. Thirion P., Michels S., Pignon J.P. i wsp. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3766–3775.
43. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 301–308.
44. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. i wsp. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 905–914.
45. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D. i wsp. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
46. de Gramont A., Figer A., Hommerin 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.
47. 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.
48. Grothey A., Deschler B., Kroening H. i wsp. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs. weekly high-dose 24 h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 129 (abstract).
49. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. i wsp. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 23–30.
50. Tournigand C., Andre 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.
51. Grothey A., Jordan K., Kellner O. i wsp. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan (CapIri) vs capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) as first-line therapy of advanced colorectal cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 255 (abstract).
52. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. i wsp. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1670–1676.
53. Souglakos J., Androulakis N., Syrigos K. i wsp. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MRC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br. J. Cancer* 2006; 94: 798–805.
54. Hoff P., Ansari R., Batist G. i wsp. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment of 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2282–2292.
55. VanCutsem E., Twelves C., Cassidy J. i wsp. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 4097–4106.
56. Fuchs C.S., Marshall J., Mitchell E. i wsp. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4779–4786.
57. Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R. i wsp. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: final analysis of the TREE study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18): 148 (abstract).
58. Porschen R., Arkenau H.T., Kubicka S. i wsp. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4217–4223.
59. Diaz-Rubio E., Tabernero J., Gomez-Espana A. i wsp. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4224–4230.
60. Schalhorn A., Ludwig F., Quietzsch D. i wsp. Phase III trial of irinotecan plus oxaliplatin (IROX) versus irinotecan plus 5-FU/folinic acid (FOLFIRI) as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the FIRE trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl. 16): 250 (abstract).
61. Ashley A.C., Sargent D.J., Alberts S.R. i wsp. Updated efficacy and toxicity analysis of irinotecan and oxaliplatin (IROX): Intergroup Trial N9741 in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007; 110: 670–677.
62. Seymour M.T., Maughan T.S., Ledermann J.A. i wsp. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143–152.
63. Koopman M., Antonini N.F., Douma J. i wsp. Sequential versus

- combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135–142.
64. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. i wsp. OPTIMOX 1: a randomized study of FOLFOX-4 or FOLFOX-7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer — a GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 394–400.
 65. Goldberg R.M., Tabah-Fisch I., Bleiberg H. i wsp. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4085–4091.
 66. Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2004; 32: 531–535.
 67. Honecker F., Kohne C.H., Bokemeyer C. Colorectal cancer in the elderly: is palliative chemotherapy of value? *Drugs Aging* 2003; 20: 1–11.
 68. Felli J., Escudero P., Llosa F. i wsp. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an ONCOPAZ Cooperative Group study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3104–3111.
 69. Dy G.K., Krook J.E., Green E.M. i wsp. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3469–3474.
 70. Mity E., Fields A., Bleiberg R. i wsp. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18): 3524 (abstract).
 71. Nordlinger B., Sorbye H., Debois M. i wsp. Tumor response to preoperative chemotherapy with FOLFOX-4 for resectable colorectal cancer liver metastases: interim results of EORTC intergroup randomized phase III study 40983. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 2037–2045.
 72. Benoist S., Brouquet A., Penna C. i wsp. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3939–3945.
 73. Mocellin S., Pilati P., Lise M., Nitti D. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5649–5654.
 74. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
 75. Kabbinavar F.F., Hambleton J., Mass R.D. i wsp. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3706–3712.
 76. Dostępne na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA118Guidance.pdf>.
 77. Van Cutsem E., Nowacki M., Lang I. i wsp. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl. 18): 164 (abstract).
 78. Venook A., Niedzwiedzki D., Hollis D. i wsp. Phase III study of irinotecan/5-FU/Lv (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/LV (FOLFOX) + cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon and rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18): 148 (abstract).
 79. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. i wsp. Cetuximab plus 5-FU/FA/Oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl. 18): 172 (abstract).
 80. Chung K.Y., Shia J., Kemeny N.E. i wsp. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1803–1810.
 81. Lièvre A., Bachet J.B., Boige V. i wsp. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 374–379.
 82. Hecht J.R., Chidiac T., Mitchell E. i wsp. An interim analysis of efficacy and safety from a randomized controlled trial of panitumumab with chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann. Oncol.* 2007; 18 (supl.): 21.
 83. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. i wsp. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E3200. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1539–1544.
 84. Sobrero A.F., Fehrenbacher L., Rivera F. i wsp. Randomized phase III trial of cetuximab plus irinotecan versus irinotecan alone for metastatic colorectal cancer in 1298 patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: The EPIC trial. *Proc. AACR* 2007.
 85. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. i wsp. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 337–345.
 86. Polikoff J., Mitchell E.P., Badarath C.D. i wsp. Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): preliminary efficacy analysis of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl. 16): 264 (abstract).
 87. Saltz L.B., Lenz H.J., Kindler H.L. i wsp. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: The BOND-2 study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4557–4561.
 88. Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Karapetis C.C. i wsp. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2040–2048.
 89. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. i wsp. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1658–1664.