

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Postępy w zakresie systemowego leczenia raka jelita grubego w stadium zaawansowanym

Progress in systemic therapy of advanced colorectal cancer

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Maciej Krzakowski
Centrum Onkologii-Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa
tel.: (022) 546 21 69
faks: (022) 644 76 25
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

Streszczenie

Możliwości leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka jelita grubego były do początku lat 90. ubiegłego wieku ograniczone do fluorouracylu i przynosiły niezadowalające wyniki. W ciągu ostatniej dekady nastąpił bardzo szybki postęp w leczeniu tego nowotworu. Mediana czasu przeżycia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego uległa niemal podwojeniu: z 10–12 miesięcy do 18–20 miesięcy. Taką poprawę osiągnięto dzięki wprowadzeniu kilku nowych leków o działaniu cytotoksycznym i całkowicie nowej kategorii metod leczenia skierowanego na cele molekularne. Chociaż niektóre z nowych sposobów terapii są nadal eksperymentalne, to jednak mogą zapowiadać zmianę w postępowaniu u chorych na raka jelita grubego w niedalekiej przyszłości. Włączenie nowych metod leczenia do praktyki klinicznej powinno się opierać na rzetelnych danych, które stanowiłyby wyniki właściwie zaplanowanych badań klinicznych. Lekarze powinni wiedzieć, jakie działania niepożądane mogą wystąpić przy zastosowaniu nowych metod leczenia, a także mieć świadomość finansowych uwarunkowań tego leczenia.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, stadium zaawansowane, leczenie systemowe, chemioterapia, leczenie celowane

Abstract

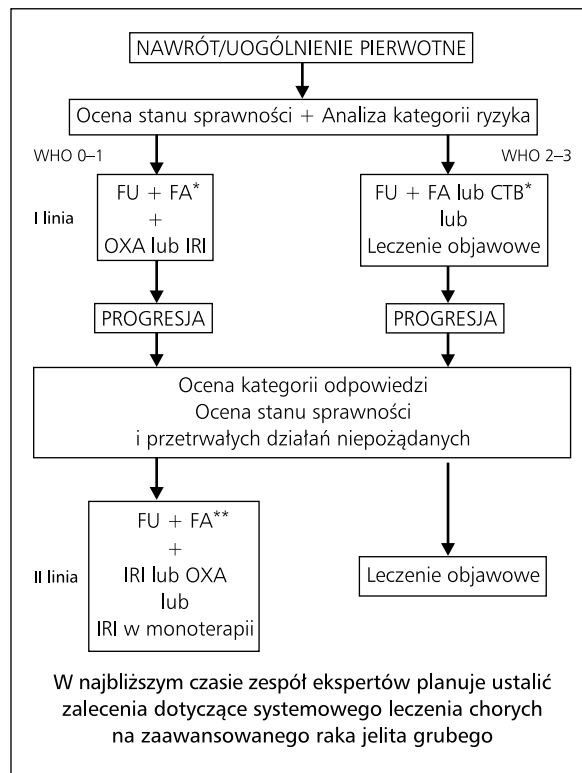
Until the early 1990s the therapeutic options of systemic therapy for advanced colorectal cancer were limited to fluorouracil and produced rather disappointing results. The progress in the management of this disease has been very rapid during the last decade. The median duration of survival among patients with advanced colorectal cancer has almost doubled from 10–12 months to 18–20 months. This improvement has been achieved due to the introduction of several new cytotoxic agents as well as the entirely new category of treatment addressing molecular targets. Although some of these new therapeutic modalities are still experimental, they may herald a shift in the management of colorectal cancer in very near future. The incorporation of novel therapeutic options into standard care should be based on mature data from well-projected clinical trials. Physicians should be aware of new toxicity profiles of modern therapies as well as their financial consequences.

Key words: colorectal cancer, advanced stage, systemic therapy, chemotherapy, targeted therapy

Wstęp

Rak jelita grubego jest wciąż jednym z najważniejszych problemów w onkologii. Po pierwsze, nowotwór ten występuje bardzo często — pod względem liczby nowych zachorowań na świecie zajmuje drugie miejsce po raku płuca — około 1 mln nowych zachorowań rocznie. Po drugie, jest to nowotwór o wciąż niezadowalającym rokowaniu — wskaźniki przeżycia 5-letniego nie przekraczają w większości krajów 50% — około 0,5 mln zgonów rocznie [1]. W strukturze zachorowań rak jelita grubego zajmuje obecnie w Polsce drugie miejsce w przypadku obu płci — w 2000 roku zarejestrowano 5837 zachorowań u mężczyzn (10,4%) i 5291 zachorowań u kobiet (10,3%). W tym samym roku zmarło w Polsce 4373 mężczyzn i 4144 kobiety, a wskaźniki przeżycia 5-letniego na poziomie około 30% były niższe w porównaniu z krajami Europy Zachodniej [2].

Niekorzystne rokowanie u chorych na raka jelita grubego wiąże się w pierwszej kolejności z występowaniem nawrotu choroby u około 50% pacjentów poddawanych pierwotnemu chirurgicznemu leczeniu doszczętnemu oraz występowaniu pierwotnie zaawansowanego nowotworu u około 25% wszystkich chorych [3]. Stopniowe rozpowszechnienie badań przesiewowych może w przyszłości doprowadzić do poprawy wymienionej sytuacji dzięki wcześniejszemu wykrywaniu i usuwaniu zarówno zmian przedrakowych, jak też wczesnych postaci raka. Drugim czynnikiem, który zaczyna korzystnie wpływać na rokowanie chorych na raka jelita grubego, jest stały postęp w zakresie metod systemowego leczenia tego nowotworu (ryc. 1). Wynika on zarówno z rozszerzenia liczby leków o udokumentowanej aktywności w raku jelita grubego i wprowadzania do praktyki klinicznej nowych połączeń tych preparatów w ramach schematów wielolekowych, jak też z podejmowania coraz bardziej skutecznych prób stosowania leczenia kierowanego zgodnie z charakterystyką molekularną tego nowotworu. Niniejsze opracowanie dotyczy postępu, jaki osiągnięto w zakresie systemowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego — od chwili wprowadzenia fluorouracylu, przez potwierdzenie możliwości skutecznej potencjalizacji działania tego leku (modulacja farmakologiczna oraz farmakokinetyczna) i wprowadzenie doustnych pochodnych fluoropirymidynowych oraz leków o odmiennych mechanizmach działania (irinotekan, oksaliplatyna), aż do ostatnich skutecznych prób leczenia opartego na wykorzystaniu wiedzy o molekularnych podstawach raka jelita grubego (bewacizumab, cetuksymab). Publikacja ta zawiera również uwagi na temat kilku wybranych obszarów kontrowersji w zakresie paliatywnego leczenia raka jelita grubego. Do takich zagadnień można zaliczyć optymalizację wyboru leków i czasu trwania terapii oraz postępowania u chorych w wieku podeszłym, a także wartość czynników predykcyjnych chemioterapii.



*Stosowanie przeciwciał monoklonalnych (anty-EGFR lub anti-VEGFR) — protokoły badań klinicznych (ocena czynników predykcyjnych); **Irinotekan lub oksaliplatyna w ramach leczenia II linii wymiennie w zależności od wykorzystania wymienionych leków w leczeniu I linii; FU — fluorouracyl; FA — kwas foliowy; OXA — oksaliplatyna; IRI — irinotekan; CTB — kapecytabina

Rycina 1. Systemowe leczenie raka jelita grubego. Propozycja schematu postępowania

Figure 1. Systemic therapy in colorectal cancer. Treatment schedule suggestion

Pochodne fluoropirymidynowe

Fluorouracyl

Fluorouracyl, który wciąż stanowi podstawowy preparat w leczeniu raka jelita grubego, jest analogiem fluoropirymidynowym zsyntetyzowanym w 1957 roku i stosowanym w leczeniu raka jelita grubego już od ponad 40 lat. Fluorouracyl jest prekursorem (tzw. pro-lek) cytotoksycznych postaci (FUTP — trifosforan fluorydyny; FdUMP — monofosforan fluorodezoksyurydyny; FdUTP — trifosforan fluorodezoksyurydyny), które powstają w wyniku aktywacji metabolicznej fluorouracylu. Działanie cytotoksyczne wymienionych metabolitów jest złożone. Polega na konkurencyjnym wbudowaniu FUTP i FdUTP w miejsce prawidłowych metabolitów, z następowym zaburzeniem biosyntezy kwasów nukleinowych, oraz na hamowaniu syntazy tymidylanowej przez FdUMP, co również zakłóca prawidłowy szlak

syntezy kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA). Fluorouracyl jest, podobnie jak wszystkie fluoropirymidyny, lekiem fazowo-specyficznym o działaniu w fazie S cyklu komórkowego [4].

Zastosowanie fluorouracylu w krótkim podaniu dożylnym (bolus) przez 5 kolejnych dni w odstępach 4-tygodniowych pozwala osiągnąć obiektywne odpowiedzi u około 10–15% chorych z medianą czasu przeżycia w przypadku pacjentów z odpowiedzią uzyskaną w granicach 10–12 miesięcy. Do najważniejszych działań niepożądanych leku należą: zapalenia błon śluzowych, objawy mielosupresji, biegunki, nudności i wymioty oraz różnorodne odczyny skórne. Rzadziej występują objawy uszkodzenia układu nerwowego i serca. Objawy toksyczności są bardziej nasilone u kobiet przy zbliżonej skuteczności, co jest prawdopodobnie związane z polimorfizmem genetycznym i następowymi różnicami aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie fluorouracylu. Ze względu na stosunkowo niewielką skuteczność fluorouracylu w monoterapii i występowanie wymienionych działań niepożądanych leku mówi się o jego „wąskim” indeksie terapeutycznym [5].

Możliwości poprawy indeksu terapeutycznego fluorouracylu obejmują stosowanie biochemicznej modulacji działania leku przez nasilenie hamowania syntazy tymidylanowej w wyniku łączenia z kwasem folinowym wapnia stosowanym w skojarzeniu z fluorouracylem oraz podawanie fluorouracylu w postaci wydłużonych wlewów ciągłych w dawkach standardowych lub 24-godzinnych wlewów w dużych dawkach. Obie metody potencjalizacji działania fluorouracylu prowadzą do podwojenia wskaźnika odpowiedzi w porównaniu z podaniem we wlewie typu bolus [5, 6]. Podanie kwasu folinowego przed fluorouracylem prowadzi do zwiększenia puli wewnątrzkomórkowej zredukowanych soli kwasu foliowego (poprzez wydłużenie czasu półtrwania w osoczu), a przez to do wzmocnienia zdolności wiązania aktywnych metabolitów fluorouracylu z syntazą tymidylanową i do większego hamowania syntezy DNA. Efekt potencjalizacji działania fluorouracylu można również uzyskać, łącząc go z metotreksatem [5]. Stosowanie wydłużonych wlewów fluorouracylu opiera się na założeniu, że lek działający w fazie S i posiadający krótki okres półtrwania może być aktywniejszy podczas dłuższej ekspozycji nowotworu na jego działanie. Dodatkowo czas podwojenia masy nowotworów (nawet o dość intensywnym przebiegu) wynosi od kilku dni do kilku tygodni [6]. Stosowanie obu metod potencjalizacji działania fluorouracylu w codziennej praktyce wiąże się z trudnościami związanymi z koniecznością kilkukrotnego podania leków przez 5 dni (modulacja biochemiczna) lub implantacji systemów żylnych i stosowania pomp infuzyjnych (wlewy wydłużone).

Próby biomodulacji doprowadziły do poprawy wskaźnika odpowiedzi, co wykazała metaanaliza obejmują-

ca 9 badań (fluorouracyl vs. fluorouracyl z kwasem folinowym — odpowiednio 11% i 23% odpowiedzi) [7]. W pierwszym opracowaniu na ten temat, przedstawionym w 1992 roku, nie wykazano znamiennej różnicy w zakresie wpływu biomodulacji na czas przeżycia całkowitego. Natomiast wyniki kolejnego badania przeprowadzonego po 10 latach, przedstawione w 2004 roku potwierdziły niewielką różnicę o cechach znamienności statystycznej na korzyść chorych leczonych fluorouracylem i kwasem folinowym (11,7 i 10,5 miesiąca; $p = 0,004$) [8]. Jednocześnie rezultaty badań prowadzonych na początku ostatniej dekady ubiegłego wieku wykazały nieco większe korzyści w wypadku rozpoczęcia leczenia u chorych bez objawów w porównaniu z pacjentami, u których wystąpiły objawy nowotworu. U osób, u których nie stwierdzono objawów, chemioterapia pozwalała na wydłużenie czasu przeżycia bezobjawowego, czasu do progresji oraz całkowitego przeżycia z poprawą jego jakości w porównaniu z chorymi leczonymi w okresie występowania objawów [7]. Kojarzenie fluorouracylu z metotreksatem spowodowało niewielki wzrost wskaźnika odpowiedzi z nieistotnym wpływem na przeżycie. Potwierdzono to metaanalizie obejmującej 8 badań (1178 chorych). Porównano wyniki stosowania fluorouracylu w skojarzeniu z metotreksatem i wyłącznie fluorouracylu, uzyskując odpowiednio 19% i 10% odpowiedzi przy niemal identycznej medianie przeżycia [9].

Natomiast metaanaliza badań randomizowanych, w których stosowano fluorouracyl we wlewach o różnym czasie trwania (6 badań z podawaniem fluorouracylu w krótkim wstrzyknięciu lub w dłuższym wlewie u 1219 chorych) wykazała wyraźne zwiększenie odsetka odpowiedzi (14% i 22%) oraz niewielkie wydłużenie przeżycia przy ciągłym wlewie w porównaniu z podawaniem fluorouracylu w krótkim wstrzyknięciu (schemat *Mayo Clinic*) — mediana 11,3 i 12,1 miesiąca [10]. Obserwowano również zmianę profilu tolerancji — łącznie działania niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia były częstsze po podaniu fluorouracylu w krótkim wstrzyknięciu (wynikało to z częstszego występowania neutropenii i zapaleń błon śluzowych, natomiast rzadziej obserwowano zespoły skórne). Wykazano ponadto, że około 15% chorych, u których wystąpiła progresja po leczeniu fluorouracylem w krótkim wstrzyknięciu, odpowiada na ten sam lek zastosowany we wlewie przedłużonym [10]. Próby zwiększenia skuteczności przez stosowanie fluorouracylu w wysokich dawkach w połączeniu z dużymi lub małymi dawkami kwasu folinowego przyniosły sprzeczne wyniki (niewielki wzrost wskaźnika odpowiedzi, wydłużenie czasu do progresji na granicy znamienności, brak wpływu na całkowity czas przeżycia).

W celu uzyskania poprawy skuteczności chemioterapii raka jelita grubego podjęto próby wdrożenia strategii wykorzystującej synergizm podawania fluorouracylu

w krótkim wstrzyknięciu i przedłużonym wlewie (czasem w połączeniu z większymi dawkami kwasu folinowego). W programie *De Gramont* (*French Intergroup Study*) podawano oba leki w dużych dawkach powtarzanych w odstępach 2-tygodniowych, przy czym fluorouracyl stosowano przez 2 dni w krótkim wstrzyknięciu z kontynuacją we wlewie ciągłym [11]. Schemat AIO (*Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie*) obejmował 24-godzinny wlew fluorouracylu w dużej dawce i cotygodniowy wlew fluorouracylu z kwasem folinowym w dużej dawce [12]. Tęgo rodzaju modyfikacje przyniosły znamienne korzyści w zakresie wskaźnika odpowiedzi (np. w badaniu grupy francuskiej — 33% vs. 14%), ale z niewielkim wydłużeniem przeżycia (ok. 5 tygodni) [11]. Obecnie w Europie powszechnie stosuje się różne modyfikacje wlewu ciągłego, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych preferuje się klasyczny schemat *Mayo Clinic* lub jego modyfikację według *Roswell Park*.

Podsumowanie rozważań na temat optymalnego schematu chemioterapii z udziałem fluorouracylu stanowi wynik badania przeprowadzonego przez grupę SWOG (*South West Oncology Group*) w 1995 roku, w którym porównano 7 wariantów chemioterapii (tzw. *SWOG Octopus Trial*): klasyczny schemat *Mayo Clinic*, fluorouracyl w krótkim wstrzyknięciu łącznie z kwasem folinowym w małej lub dużej dawce, wlew przedłużony (24 h) z kwasem folinowym lub bez niego, schemat z fluorouracylem podawanym w rytmie 7-dniowym w dużej dawce w ciągu 24 godzin oraz fluorouracyl w monoterapii w grupie kontrolnej. W żadnym ze schematów nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi [13]. Wyniki obserwacji z badania grupy SWOG po niemal 10 latach potwierdziła grupa EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) w badaniu *EORTC Gastrointestinal Group Study 40952*, którego rezultaty opublikowano w 2003 roku [14]. Celem tego badania było porównanie skuteczności przeciwnowotworowej i profilu toksyczności oraz wskaźników jakości życia chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia. W ramach wielośrodkowego badania leczono 497 chorych, których losowo zakwalifikowano do grupy otrzymującej fluorouracyl we wlewie 24-godzinnym z kwasem folinowym lub bez niego w rytmie 7-dniowym oraz fluorouracyl i kwas folinowy według klasycznego programu *Mayo Clinic*. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między ocenianymi grupami chorych w zakresie wskaźników odpowiedzi (odpowiednio 17%, 10% i 12%). Nie obserwowano również znamienych różnic dotyczących czasu trwania odpowiedzi (odpowiednio 5,6, 9,2 i 8,1 miesiąca) oraz całkowitego przeżycia (odpowiednio 13,7, 13,0 i 11,1 miesiąca). Jediną znamienne różnicę na korzyść chorych z grupy leczonej fluorouracylem we wlewie 24-godzinnym z dodatkiem kwasu folinowego stwierdzono w wypadku oceny czasu do progresji (odpowiednio: 5,6, 4,1

i 4,0 miesięcy; $p = 0,029$). Częściowo efekt ten niwelowała większa częstość poważnych (stopień 3. lub 4.) biegunk, przy czym wskaźniki oceny jakości życia we wszystkich grupach chorych nie różniły się statystycznie.

Pochodne fluoropirymidynowe stosowane doustnie

Próby wprowadzenia pochodnych fluoropirymidynowych podawanych drogą doustną wiążą się z ograniczeniami leczenia prowadzonego dożylnie (konieczność wielokrotnych wstrzyknięć lub wkłuc centralnych i pomp infuzyjnych w schematach z ciągłym wlewie oraz powikłania terapii z wykorzystaniem tych schematów, oceniane na około 15–20%). Należy także wspomnieć o objawach niepożądanych obserwowanych podczas dożylnego stosowania fluoropirymidynu (zapalenia błon śluzowych i biegunki oraz mielosupresja). Podawanie fluorouracylu drogą doustną (praktykowane we wczesnym okresie) ma ograniczoną wartość ze względu na jego ogólnie niską i osobliwie zróżnicowaną biodostępność po zastosowaniu dojelitowym. Różnice w absorpcji leku wynikają z odmiennych stężeń dehydrogenazy dipirymidynowej w błonie śluzowej układu pokarmowego (enzym odpowiedzialny za katabolizm około 80% fluorouracylu) — choroby charakteryzujące się wyższym stężeniem katabolizują w większym stopniu fluorouracyl, co prowadzi do obniżenia stężenia leku w osoczu [15]. Obniżoną absorpcję fluorouracylu usiłowano osiągnąć, stosując lek w skojarzeniu z inhibitorami dehydrogenazy dihydropirymidynowej (połączenie eniluracylu z fluorouracylem oraz tegafuru z uracylem) lub podając pro-leki fluorouracylu (np. kapecytabina) wchłaniane w stanie nienaruszonym i aktywowane po przejściu etapu absorpcji jelitowej. W wypadku eniluracylu i połączenia uracylu z tegafurem teoretycznego uzasadnienia nie potwierdziły wyniki badań klinicznych. Natomiast kapecytabina okazała się preparatem wartościowym klinicznie.

Kapecytabina jest prekursorem fluorouracylu wchłanianym w stanie nienaruszonym po podaniu doustnym i następnie enzymatycznie przekształcanym do fluorouracylu w trzech etapach. Fakt absorpcji cząsteczki leku w niezmienionej postaci zapewnia wysoką biodostępność (> 70%). Po absorpcji kapecytabina dociera do wątroby w stanie pierwotnym, gdzie jest metabolizowana do 5-dezoksy-5 fluorocystozyny (pod wpływem karboksylesterazy), a następnie do doksyflurydiny (pod wpływem dezaminazy cytydyny — stężenia tego enzymu są wyższe w wątrobie i tkankach nowotworowych). Drugi etap przekształcania przebiega w wątrobie i tkankach nowotworowych. W ostatnim etapie dochodzi do konwersji doksyflurydiny w fluorouracyl, głównie w obrębie tkanek nowotworowych (pod wpływem fosforylasy tymidyny — stężenia tego enzymu są

wyższe w tkankach nowotworowych). Aktywność kapecytabiny odpowiada ciągłym wlewom fluorouracylu, z czego wynika podobny profil działań niepożądanych (niższa częstość neutropenii i zapaleń błon śluzowych przy wyższej częstości zespołów skórnych, zwłaszcza zespołu „ręka-stopa”). Częstość tych ostatnich powikłań można obniżyć dzięki stosowaniu witaminy B6 oraz celekoksylu (inhibitor cyklooksygenazy 2). Kardiotoxyczność kapecytabiny jest niewielka (poziom podobny do fluorouracylu) [16]. Pomyślne wyniki badań I i II fazy (odpowiedzi — 24% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi — 7,5 miesiąca) stanowiły podstawę do podjęcia dwóch badań III fazy, w których kapecytabinę porównano z fluorouracylem i kwasem folinowym z równoległą oceną dokonaną przez niezależne grupy oraz przez samych badaczy. W badaniu przeprowadzonym w krajach Ameryki Północnej i Południowej [17] stwierdzono znamienne lepsze wyniki w zakresie obiektywnych odpowiedzi w ocenie obu grup (odpowiednio 24,8% vs. 15,5% i 25,8% vs. 11,6%), podczas gdy w badaniu obejmującym Europę i Azję oraz Australię [18] znamienne wyższy wskaźnik odpowiedzi zanotowano jedynie w ocenie badaczy (odpowiednio 26,6% vs. 17,9% i 18,9% vs. 15,0%). W obu badaniach wskaźniki długości odpowiedzi oraz czasu przeżycia do progresji i czasu całkowitego przeżycia, uzyskane w wyniku stosowania kapecytabiny oraz fluorouracylu i kwasu folinowego, były podobne. Częstość powikłań śluzówkowych, biegunek, neutropenii oraz nudności była niższa w grupie leczonych kapecytabiną przy jednoczesnej wyższej częstości występowania zespołów skórnych. Analiza tak zwanego zużycia środków medycznych przeprowadzona na podstawie wyników badania europejskiego wykazała, że leczenie kapecytabiną było bardziej ekonomiczne (mniejsze zużycie leków przeciwwymiotnych i cytokin krwiotwórczych oraz zmniejszenie konieczności hospitalizacji) [19].

Inne leki z grupy antymetabolitów

Potencjalne zastosowanie w leczeniu chorych na raka jelita grubego mają inne antymetabolity, do których zalicza się raltitrexed (analog puryn, będący inhibitorem syntazy tymidylanowej) i trimeteksat (analog kwasu foliowego, będący inhibitorem reduktazy dihydrofolianowej). Raltitrexed wyróżnia się możliwością wydłużonego utrzymywania stężenia wewnątrzkomórkowego oraz „przełamania” oporności na fluoropirymidyny w wypadku łącznego stosowania raltitrexedu i fluorouracylu. Wyniki badań randomizowanych z porównaniem raltitrexedu oraz fluorouracylu i kwasu folinowego nie wykazały istotnych różnic w zakresie wskaźnika odpowiedzi i przeżycia. Z kolei trimeteksat wykazuje synergizm z fluorouracylem w raku jelita grubego, ale przedstawione ostatnio rezultaty badań

III fazy nad trimeteksatem w połączeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym w porównaniu z samym fluorouracylem i kwasem folinowym były sprzeczne, a ich łączna analiza niestety dała wynik negatywny [20].

Irynotekan

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny o działaniu, które wynika z hamowania replikacji DNA w następstwie tworzenia trwałych połączeń DNA i topoizomerazy I pod wpływem aktywnego metabolitu leku (SN-38) [4]. W badaniach II i III fazy obserwowano odpowiedzi w przedziale 11–23% w ramach chemioterapii drugiej linii chorych, u których leczenie fluorouracylem nie było skuteczne [21]. W niezależnych badaniach randomizowanych uzyskano wyniki znamienne lepsze (czas przeżycia i jego jakość) w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (odpowiednio 9,2 i 6,5 miesiąca; $p = 0,0001$) [22] lub ciągłym wlewem fluorouracylu (odpowiednio 10,8 i 8,5 miesiąca; $p = 0,035$) u pacjentów, u których chemioterapia pierwszej linii z udziałem fluorouracylu w krótkim wlewie nie była skuteczna [23].

Następny etap stanowiły badania na temat wykorzystania irynotekanu w chemioterapii pierwszej linii. Odpowiedzi obserwowano u 18–29,2% chorych, mediana czasu do progresji wyniosła około 4,2 miesiąca, a mediana przeżycia 11,4–14,7 miesiąca [21]. Mechanizm działania irynotekanu (odmienny niż antymetabolitów) i aktywność przeciwnowotworowa skłoniły do podjęcia badań III fazy ze skojarzeniem tego leku oraz badań dotyczących schematów złożonych z fluorouracylu i kwasu folinowego w leczeniu pierwszej linii. W badaniu amerykańskim stosowano irynotekan w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem (bolus) i kwasem folinowym (grupę kontrolną stanowili chorzy leczeni fluorouracylem i kwasem folinowym) [24]. Natomiast w badaniu europejskim wykorzystano schematy według de Gramonta lub AIO w skojarzeniu z irynotekaniem lub samodzielnie [25]. W obu badaniach uzyskano znamienne lepsze wyniki w grupach chorych otrzymujących irinotekan w połączeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym — wskaźniki odpowiedzi wynosiły 39% i 35% w wypadku schematu z irynotekaniem oraz 21% i 22% w schemacie bez zastosowania tego leku. Czas do wystąpienia progresji wydłużył się o około 3 miesiące (7,0 i 4,3 miesiąca) i około 2 miesiące (6,7 i 4,4 miesiąca), a czas całkowitego przeżycia był dłuższy o około 4 miesiące (14,8 i 12,6 miesiąca) i 3 miesiące (17,4 i 14,2 miesiąca). Wszystkie wymienione różnice były znamienne statystycznie. W wypadku monoterapii irynotekaniem wyniki były porównywalne ze schematem referencyjnym złożonym z fluorouracylu i kwasu folinowego. Skuteczność chemioterapii z udziałem irynotekanu była niezależna od schematu podawania fluoro-

uracylu i kwasu folinowego. W ramach leczenia paliatywnego nie można pominąć toksyczności irynotekanu. Do najważniejszych działań niepożądanych należą: ostre i przewlekłe zespoły biegunkowe o podłożu cholinergicznym, stany głębokiej neutropenii oraz zespoły zakrzepowo-zatorowe. Są one silniej wyrażone w wypadku łączenia irynotekanu z fluorouracylem i kwasem folinowym. Wystąpienie niespodziewanych zgonów w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia było przyczyną przerwania jednego z badań (*US Intergroup Study N9741*) [26], w którym porównywano irynotekan skojarzony z fluorouracylem i kwasem folinowym, oksaliplatynę w połączeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym oraz irynotekan z oksaliplatyną. Stosowanie irynotekanu z fluorouracylem i kwasem folinowym w tym badaniu wiązało się z 3-krotnie wyższym ryzykiem zgonu, co przyczyniło się między innymi do opracowania wytycznych postępowania w przypadku wystąpienia biegunek u chorych leczonych irynotekaniem.

Oksaliplatyna

Oksaliplatyna jest pochodną platyny III generacji o działaniu alkilującym DNA i przeciwdziałającym jego replikacji w wyniku tworzenia połączeń łańcuchów DNA. Wykazuje efekt supra-addytywności lub potencjalizacji fluorouracylu i w monoterapii prowadzi do uzyskania odpowiedzi u około 10% chorych wcześniej leczonych fluorouracylem oraz u około 20–24% pacjentów wcześniej niepoddawanych leczeniu. Oksaliplatyna wykazuje odmienny profil toksyczności w porównaniu z pozostałymi pochodnymi platyny — jest w niewielkim stopniu nefrotoksyczna i mielotoksyczna, natomiast wykazuje neurotoksyczność czuciową i ruchową (trwałe powikłania o charakterze kumulacyjnym dotyczą 12–15% chorych) [4, 20]. Wyniki kilku badań II fazy wykazały bezdyskusyjną wartość oksaliplatyny skojarzonej z fluorouracylem i kwasem folinowym w ramach leczenia chorych z nawrotem po wcześniejszej chemioterapii złożonej z fluorouracylu i kwasu folinowego. Wskaźniki odpowiedzi wynosiły 20–45%, a mediany przeżycia całkowitego — 10–16 miesięcy [20]. Schemat złożony z oksaliplatyny oraz fluorouracylu i kwasu folinowego okazał się bardziej skuteczny niż sama oksaliplatyna oraz fluorouracyl z kwasem folinowym u chorych, których wcześniej poddano chemioterapii z udziałem irynotekanu (odpowiedzi: 9,9 i 0%; $p < 0,0001$, czas przeżycia do progresji: 4,6 i 2,7 miesiąca; $p < 0,0001$, poprawa subiektywna: 33 i 12%; $p < 0,001$) [27]. Szczególnie ważny klinicznie był, stwierdzony w tym badaniu, wpływ łagodzący dolegliwości u 1/3 chorych poddanych chemioterapii z oksaliplatyną. Potwierdzeniem skuteczności oksaliplatyny w leczeniu chorych na raka jelita grubego były wyniki badania III fazy, w którym schemat złożony z oksaliplatyny oraz fluorouracylu i kwasu folinowego okazał się bardziej wartościowy niż schemat

fluorouracylu i kwasu folinowego w zakresie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio 51% i 22%; $p < 0,001$) i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio 9 i 6,2 miesiąca; $p < 0,003$) bez znamiennej różnicy dotyczącej czasu całkowitego przeżycia (odpowiednio 16,2 i 14,7 miesiąca; $p < 0,12$) [28]. Korzyści uzyskiwane po zastosowaniu chemioterapii z udziałem oksaliplatyny w ramach leczenia pierwszej linii zostały następnie pozytywnie zweryfikowane w innych badaniach, które wskazują na możliwość uzyskania znamiennej wyższych wskaźników odpowiedzi (22–49%) i istotne wydłużenie czasu do progresji (6,0–8,7 miesiąca) [20]. Należy podkreślić, że u chorych poddawanych chemioterapii z udziałem oksaliplatyny częściej występują działania niepożądane (neutropenia, biegunka, neurotoksyczność). Ciekawą obserwacją związaną ze stosowaniem oksaliplatyny było udokumentowanie faktu uzyskania istotnego zmniejszenia masy pierwotnie niemożliwych do wycięcia przerzutów do wątroby z możliwością wykonania doszczętniej resekcji i uzyskania dzięki temu wartościowych wskaźników przeżycia (wskaźniki przeżycia 5- i 10-letniego: 34 i 20%). Są to wyniki zbliżone do uzyskiwanych dzięki pierwotnej resekcji przerzutów do wątroby [29].

Optymalny dobór leków

Schematy wielolekowe

Schematy z udziałem 3 lub 4 leków (fluorouracyl w skojarzeniu z kwasem folinowym lub kapecytabina oraz oksaliplatyna i irynotekan) budzą zrozumiałe zainteresowanie, czego konsekwencją są prowadzone na ten temat badania. Wyniki części z nich przedstawiono jedynie w postaci doniesień zjazdowych, co uzasadnia ostrożność w ich interpretacji.

W jednym z badań dotyczących schematów złożonych z 4 leków, stosowanych u 276 chorych, podawano fluorouracyl i kwas folinowy oraz oksaliplatynę i irynotekan lub schemat złożony z fluorouracylu, kwasu folinowego i irynotekanu, ale bez oksaliplatyny. Wszystkie wskaźniki skuteczności wykazały nieznamienne statystycznie przewagę schematu z oksaliplatyną (odpowiednio odpowiedzi: 45% i 31%, czas przeżycia wolnego od progresji: 8,9 i 6,1 miesiąca, czas całkowitego przeżycia: 21 i 16,5 miesiąca) [30]. Obecny stan wiedzy nie uzasadnia jednak stosowania schematów chemioterapii z udziałem 4 leków, głównie ze względu na ich niewątpliwie dużą toksyczność.

Próby łączenia kapecytabiny z oksaliplatyną lub irynotekaniem w schematach wielolekowych wydają się szczególnie obiecujące ze względu na wyniki badań I i II fazy oraz praktyczne uzasadnienie związane z potencjalnie lepszą tolerancją niż w wypadku schematów zawierających fluorouracyl i kwas folinowy. Ostatnio przedstawio-

no wyniki badania II fazy, w którym u 96 chorych stosowano oksaliplatinę i kapecytabinę [31]. Uzyskano odpowiedź częściową u 55% chorych z medianą czasu do progresji wynoszącą 7,7 miesiąca oraz medianą czasu całkowitego przeżycia 19,5 miesiąca. Leczenie było dość dobrze tolerowane. Niemniej jednak, do chwili ukończenia badania amerykańskiego (kapecytabina lub fluorouracyl z kwasem folinowym w połączeniu z oksaliplatiną) i europejskiego (kapecytabina lub fluorouracyl z kwasem folinowym w połączeniu z irynotekaniem) zastępowanie fluorouracylu i kwasu folinowego przez kapecytabinę nie ma naukowego uzasadnienia.

U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania fluorouracylu (niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej lub objawy kardi toksyczności w czasie leczenia fluorouracylem) stosowanie chemioterapii złożonej wyłącznie z oksaliplatiną i irynotekaniem może być teoretycznie uzasadnione. Stopień udokumentowania wartości takiego podejścia jest jednak niedostateczny i stosowanie w praktyce klinicznej programu zawierającego wymienione leki nie może być uznane za uzasadnione. Dotychczas znane są wyniki badania *Intergroup Study N9741* [26], w którym stosowano między innymi połączenie irynotekanu z oksaliplatiną. Wskaźnik odpowiedzi i mediana czasu przeżycia do progresji były podobne do uzyskanych w wypadku podawania irynotekanu w połączeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym (odpowiednio 35% i 31% oraz 6,5 i 6,9 miesiąca). Natomiast mediana czasu całkowitego przeżycia (17,5 miesiąca) mieściła się między wynikiem uzyskanym w wypadku stosowania irynotekanu w połączeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym (15 miesięcy) oraz wynikiem osiągniętym w wypadku podawania oksaliplatiną w połączeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym (19,5 miesiąca). W odniesieniu do pierwszego porównania była to różnica znamienna statystycznie.

Obecny stan wiedzy nie uzasadnia stosowania w praktyce klinicznej schematów z udziałem więcej niż 1 leku o mechanizmach działania odmiennych niż w wypadku fluoropirymidyn.

Optymalny lek w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym

Opublikowano wyniki dwóch badań poświęconych porównaniu oksaliplatiną i irynotekanu w ramach leczenia pierwszej linii chorych niepoddawanych wcześniej chemioterapii.

W badaniu prowadzonym przez kilka amerykańskich grup badawczych (*Intergroup Study N9741*) fluorouracyl i kwas folinowy w skojarzeniu z irynotekaniem lub oksaliplatiną porównano ze schematem złożonym z irynotekanu i oksaliplatiną. Najlepsze wyniki uzyskano w gru-

pie chorych leczonych oksaliplatiną w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym — w porównaniu z programem, w którym stosowano irynotekan z fluorouracylem i kwasem folinowym oraz oksaliplatiną z irynotekaniem. Uzyskano następujące wyniki: odpowiednio wskaźnik odpowiedzi — 45%, 31% i 35%, mediana czasu przeżycia do progresji — 8,7, 6,9 i 6,5 miesiąca, mediana czasu całkowitego przeżycia — 19,5, 15,0 i 17,4 miesiąca. Statycznie znamienne różnice na korzyść programu z oksaliplatiną w połączeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym w porównaniu ze schematami, w których stosowano irynotekan, dotyczyły czasu przeżycia do progresji i czasu całkowitego przeżycia. Częstość powikłań ze strony układu pokarmowego była większa u pacjentów leczonych irynotekaniem, ale z kolei u chorych przyjmujących oksaliplatinę częściej występowały objawy neurotoksyczności i neutropenia [26]. Interpretacja wyników tego badania powinna uwzględniać fakt różnic w schematach podawania fluorouracylu i kwasu folinowego (stosowano wlewy ciągłe w programie z oksaliplatiną oraz krótkie wstrzyknięcia w schemacie z irynotekaniem). Należy również brać pod uwagę możliwość wpływu chemioterapii drugiej linii (60% osób z grupy leczonych oksaliplatiną otrzymało irynotekan w momencie progresji, podczas gdy odwrotna sytuacja dotyczyła 24% chorych). Obecnie bardzo trudno jest wskazać, który lek w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym jest optymalny. Cytowane wcześniej wyniki badania wskazują na pewną przewagę schematu z oksaliplatiną, choć w innym badaniu porównawczym nie stwierdzono znamiennych różnic między schematami z oksaliplatiną i irynotekaniem [32]. W tym badaniu chemioterapia pierwszej linii z zastosowaniem irynotekanu lub oksaliplatiną przyniosła chorym zbliżone korzyści, natomiast leczenie z udziałem oksaliplatiną było skuteczniejsze w ramach chemioterapii drugiej linii (badanie zakładało stosowanie schematu z oksaliplatiną u chorych z progresją w czasie chemioterapii z udziałem irynotekanu lub odwrotną sekwencję). W ramach leczenia drugiej linii uzyskano odpowiednio 15% i 4% odpowiedzi na leczenie oksaliplatiną i irynotekaniem. Mediana czasu przeżycia do progresji u chorych z odpowiedzią na leczenie drugiej linii wyniosła 4,2 miesiąca dla oksaliplatiną i 2,5 miesiąca dla irynotekanu, a mediana czasu przeżycia całkowitego odpowiednio 20,4 i 21,5 miesiąca. Wyniki obu cytowanych badań [26, 32] pozwalają stwierdzić, że

- po pierwsze, właściwsze wydaje się wykorzystywanie w ramach chemioterapii pierwszej linii schematu mniej kosztownego przy założeniu podobnego prawdopodobieństwa uzyskania korzyści klinicznych;
- po drugie, przedstawione wyniki stanowią uzasadnienie koncepcji sekwencyjnego stosowania różnych programów chemioterapii raka jelita grubego.

Tabela 1. Irynotekan wobec oksaliplatin — analiza skuteczności na podstawie pośredniego porównania wyników badań klinicznych**Table 1. Irinotecan versus oxaliplatin — analysis of efficacy based on indirect comparison of clinical trials results**

Wskaźnik skuteczności	Irynotekan	Oksaliplatin
Monoterapia pierwszej linii		
Wskaźnik odpowiedzi (%)	11–17	5–11
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	8–13	8–9
Monoterapia drugiej linii		
Wskaźnik odpowiedzi (%)	18–29	10–24
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	12	9–10
Leczenie wielolekowe pierwszej linii*		
Wskaźnik odpowiedzi (%)	41–56	40–54
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące)	17–20	16–21

*Irynotekan lub oksaliplatin w skojarzeniu z kwasem folinowym i fluorouracylem (ciągły wlew)

Wybór najlepszego leku w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym w ramach chemioterapii pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego wciąż jest przedmiotem dyskusji. Pośrednie porównanie wyników uzyskanych w niezależnie prowadzonych badaniach obu leków wskazuje na zbliżoną wartość oksaliplatin i irynotekanu pod względem wskaźników odpowiedzi i czasu przeżycia (tab. 1).

Optymalny czas trwania chemioterapii paliatywnej

Czas trwania paliatywnej chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego jest istotny, ponieważ bardzo dużo jest wskazań do paliatywnego leczenia w tym nowotworze z jednoczesnym brakiem obiektywnych korzyści u około połowy chorych. Nie bez znaczenia w leczeniu paliatywnym jest również aspekt ekonomiczny. Na zasadzie analogii do innych nowotworów złośliwych (np. niedrobnokomórkowego raka płuca i raka piersi) można zakładać, że leczenie skrócone i wydłużone może podobnie wpływać na wskaźniki przeżycia. Zagadnieniu porównania skuteczności chemioterapii stosowanej w sposób ciągły do wystąpienia progresji z leczeniem stosowanym do wystąpienia obiektywnych korzyści i przerywanym na tym etapie oraz wznawianym w chwili wystąpienia progresji, a także zagadnieniu porównania skuteczności chemioterapii o określonym czasie trwania z leczeniem do wystąpienia progresji poświęcono ostatnio dwa badania brytyjskie. W pierwszym z nich chorzy przez 3 miesiące byli poddani chemioterapii indukującej (fluorouracyl i kwas folinowy według

schematu de Gramonta lub Lokicha lub raltitrexed), a następnie w wypadku uzyskania obiektywnej odpowiedzi lub wystąpienia stabilizacji losowo przydzielano ich do grupy, w której wznowiono leczenie w przypadku progresji, lub do grupy kontynuującej terapię do chwili wystąpienia progresji. Wyniki badania nie wykazały znamienych różnic dotyczących czasu całkowitego przeżycia chorych (11,3 vs. 10,8 miesiąca) [33]. Drugie badanie zakładało kontynuację leczenia lub obserwację po zastosowaniu ośmiu cykli irynotekanu w monoterapii u chorych, u których wcześniej zastosowane leczenie fluorouracylem i kwasem folinowym nie było skuteczne. W badaniu tym nie wykazano znamienych statystycznie różnic, a kontynuacja leczenia miała rzeczywisty wpływ na rokowanie u zaledwie 17% chorych. Czas całkowitego przeżycia chorych leczonych do momentu wystąpienia progresji wyniósł 12,1 miesiąca, a obserwowanych po podaniu określonej liczby cykli chemioterapii 13,4 miesiąca [34].

Wydaje się, że chemioterapii paliatywnej nie powinno się stosować w ciągły sposób do progresji. Bardziej uzasadnione jest przerywanie leczenia w chwili uzyskania odpowiedzi i ewentualne jego wznowienie w momencie wystąpienia progresji.

Czynniki predykcyjne

Uwarunkowania epidemiologiczne (wysoka częstość występowania raka jelita grubego i znaczna liczba chorych ze wskazaniami do paliatywnej chemioterapii) uzasadniają poszukiwanie optymalnych czynników predykcyjnych osiągnięcia wymiernych korzyści z leczenia syste-

Tabela 2. Czynniki predykcyjne dla czasu przeżycia do progresji i czasu całkowitego przeżycia — analiza wyników badania III fazy [24]**Table 2. Factors predictive for time to disease progression and survival time — phase III study results [24] analysis**

Czynnik	Czas przeżycia do momentu wystąpienia progresji		Czas całkowitego przeżycia	
	Iloraz ryzyka	p	Iloraz ryzyka	p
Aktywność LDH ≤ vs. ≥ normy	0,60	0,0001	0,47	0,0001
Stan sprawności 0 vs. 1	0,74	0,0088	0,57	0,0001
Liczba umiejscowień przerzutów 1 vs. ≥ 2	0,63	0,0001	0,67	0,0004
Stężenie bilirubiny ≤ vs. ≥ normy	0,56	0,0132	0,55	0,0051
Liczba leukocytów < vs. ≥ 8 × 10 ³ /mm ³	(–)	(–)	0,64	0,0001
Stężenie hemoglobiny ≤ vs. < 11 g/dl	0,74	0,0157	(–)	(–)
Wiek ≤ vs. < 65	0,78	0,0315	(–)	(–)

mowego. Indeks terapeutyczny w przypadku leków o działaniu cytotoksycznym stosowanych w raku jelita grubego jest „wąski”, co powinno dodatkowo uzasadniać określenie właściwych czynników predykcyjnych. Szczególnie dotyczy to irynotekanu, którego toksyczność jest klinicznie istotna. Natomiast znamienne statystycznie różnice dotyczące przeżycia chorych poddawanych chemioterapii z zastosowaniem irynotekanu lub bez tego leku zanikają po około 10 miesiącach. Oznacza to, że niemal u połowy chorych leczenie nie powoduje wyraźnych korzyści klinicznych. W retrospektywnej analizie wyników badania III fazy [24] zidentyfikowano następujące negatywne czynniki predykcyjne dla czasu do progresji w wypadku stosowania chemioterapii pierwszej linii z udziałem irynotekanu: aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego powyżej górnej granicy wartości prawidłowych, stan sprawności 1–3 według skali Zubroda, dwie okolice objęte zmianami nowotworowymi lub ich większa liczba, stężenie bilirubiny powyżej górnej granicy wartości prawidłowych, liczba krwinek białych krwi powyżej $8 \times 10^3/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny poniżej 11 g/dl i wiek 65 lub więcej lat (tab. 2). Z wyjątkiem dwóch ostatnich, wymienione czynniki mają również negatywne znaczenie w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego.

Ostatnio przedstawiono propozycję klasyfikacji prognostycznej chorych na zaawansowanego raka jelita grubego poddawanych chemioterapii z udziałem fluorouracylu [35]. Podział przeprowadzono na podstawie analizy wyników leczenia 3825 pacjentów. Po uwzględnieniu stopnia sprawności chorych, liczby przerzutów, aktywności zasadowej fosfatazy i liczby krwinek białych utworzono trzy grupy o zasadniczo różnym rokowaniu (mediana czasu całkowitego przeżycia chorych w poszczególnych grupach: 6,1, 10,7 i 15 miesięcy).

Wymienione czynniki należą do grupy klinicznych czynników predykcyjnych. Kwestią otwartą jest praktyczna wartość czynników o charakterze molekularnym lub genetycznym. Zagadnieniom tym poświęcono bardzo wiele badań, których wyniki przedstawiono w piśmiennictwie. W części z nich wykazano negatywne znaczenie predykcyjne wysokiej ekspresji syntazy tymidylanowej oraz zidentyfikowano zestaw genów o negatywnym znaczeniu prognostycznym. Nadal jednak nie opracowano molekularnych czynników predykcyjnych dla chemioterapii.

Chemioterapia chorych w podeszłym wieku

Ocenia się, że w ciągu najbliższych 20 lat około 75% rozpoznana raka jelita grubego oraz 85% zgonów na ten nowotwór będzie dotyczyć chorych powyżej 65 roku życia [3]. Chory w podeszłym wieku (> 75 lat) nie są z zasady obejmowani kryteriami włączenia do badań klinicznych nowych metod leczenia, co utrudnia ustalenie wskazań terapeutycznych. Z kolei metaanaliza zależności między wiekiem pacjentów a korzyściami uzyskanymi w następstwie stosowania chemioterapii nie wykazała gorszych wyników u chorych w podeszłym wieku [36].

Teoretycznie można zakładać, że u tych pacjentów sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków może być bardziej uzasadnione niż chemioterapia wielolekowa. Ponadto bardziej racjonalne może być stosowanie leków o korzystnym profilu tolerancji i ograniczenie podawania preparatów obarczonych istotnymi działaniami niepożądanymi (np. irynotekanu). Przykładem podejścia łączącego obie wymienione koncepcje może być wykorzystanie kapecytabiny.

Nowe metody leczenia opartego na charakterystyce molekularnej

Zainteresowanie metodami leczenia opartymi na charakterystyce molekularnej (terapia celowana) jest uzasadnione w ograniczonej wydolności tradycyjnych metod leczenia systemowego, które prawdopodobnie osiągnęły stan *plateau* i nie przyczynią się do zasadniczego przewartościowania wyników leczenia raka jelita grubego. Postępy w zakresie poznawania biologii nowotworów pozwoliły zidentyfikować przynajmniej kilka celów terapeutycznych, na które może być skierowane leczenie z udziałem drobnocząsteczkowych inhibitorów lub monoklonalnych przeciwciał. Najważniejsze cele terapeutyczne obejmują: czynniki wzrostu i ich receptory, szlaki przekazu sygnałów, zewnątrzkomórkowe szlaki angiogenezy i systemy regulacji przeżycia komórek. W przypadku raka jelita grubego największe nadzieje wiąże się z możliwością wykorzystania przeciwciał monoklonalnych w celu blokowania receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) za pomocą cetuksymabu oraz receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) za pomocą bewacizumabu. Oba przeciwciała przeszły pomyślnie badania wstępnych faz, a w 2004 roku przedstawiono wyniki badań randomizowanych.

Cetuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z irynotekaniem stosowano u chorych, u których wystąpiła progresja w ciągu 3 miesięcy w czasie wcześniejszej chemioterapii z udziałem irynotekanu lub po jej zakończeniu [37]. Było to randomizowane badanie II fazy, którego głównym celem było porównanie wskaźników odpowiedzi. W wypadku monoterapii cetuksymabem dozwolone było dodanie irynotekanu do cetuksymabu u pacjentów z objawami progresji choroby. Znamienne bardziej korzystny efekt skojarzonego leczenia cetuksymabem i irynotekaniem w porównaniu z monoterapią cetuksymabem obserwowano w przypadku wskaźnika odpowiedzi (odpowiednio 22,5 i 10,8%; $p = 0,007$) oraz mediany czasu przeżycia do progresji (odpowiednio 4,1 i 1,5 miesiąca; $p < 0,001$), natomiast różnica w zakresie czasu całkowitego przeżycia nie różniła się znamienne (odpowiednio 8,6 i 6,9 miesiąca; $p = 0,48$). Nie stwierdzono zasadniczych różnic dotyczących tolerancji leczenia, a cetuksymab nie powodował nasilenia toksyczności irynotekanu. Brak różnicy w czasie całkowitego przeżycia mógł się wiązać z możliwością stosowania irynotekanu w wypadku progresji po cetuksymabie.

Wyniki randomizowanego badania III fazy z zastosowaniem bewacizumabu przedstawiono po raz pierwszy w 2003 roku. Były one na tyle korzystne, że w dal-

szym postępowaniu rejestracyjnym przyjęto formułę „szybkiej ścieżki” (*fast track*) i w 2004 roku bewacizumab zarejestrowano w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w skojarzeniu z irynotekaniem oraz fluorouracylem i kwasem folinowym. Cytowane badanie zakładało stosowanie irynotekanu w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym dodatkowo z bewacizumabem lub bez niego u chorych wcześniej niepoddawanych chemioterapii. Głównym celem badania było wykazanie różnicy w zakresie czasu całkowitego przeżycia [38]. Wszystkie wskaźniki skuteczności leczenia były znamienne bardziej korzystne w grupie chorych leczonych bewacizumabem (odpowiednio, odpowiedzi — 35 i 45%; $p = 0,004$, czas trwania odpowiedzi — 7,1 i 10,4 miesiąca; $p = 0,001$, czas do progresji — 6,24 i 10,6 miesiąca; $p < 0,001$, czas przeżycia — 15,6 i 20,3 miesiąca; $p < 0,001$). Działania niepożądane łącznie w stopniach 3. i 4. występowały istotnie częściej w grupie pacjentów otrzymujących bewacizumab (odpowiednio 84,9 i 74,0%; $p < 0,01$). W szczegółowej analizie częstości i nasilenia działań niepożądanych nie wykazano istotnych różnic, z wyjątkiem epizodów nadciśnienia ogółem i epizodów nadciśnienia w stopniu 3. (odpowiednio 8,3 i 22,4% oraz 2,3 i 10,9%; $p < 0,01$). Należy dodać, że nadciśnienie tętnicze wywołane stosowaniem bewacizumabu skutecznie kontrolowano za pomocą standardowych leków.

Choć wartość obu badań na temat celowanego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego nie ulega wątpliwości, to jednak w ich ocenie niezbędny jest rzetelny komentarz.

W badaniu z zastosowaniem cetuksymabu [37] najważniejszym celem było wykazanie różnicy w zakresie odpowiedzi. Liczba chorych (329) była dostosowana do przewidywanej różnicy w odniesieniu do tego wskaźnika, co kwalifikuje badanie do kategorii II fazy z randomizacją. Ponieważ liczba chorych w tym badaniu była niewielka, obiektywna analiza innych wskaźników, które oceniali autorzy (moc do wykrycia 2-miesięcznej różnicy w medianie przeżycia wynosiła 60%), była niemożliwa. W związku tym dziwić może stwierdzenie zawarte we wnioskach, że cetuksymab stosowany w monoterapii jest wartościowym preparatem, poza możliwościami stosowania skojarzenia cetuksymabu i irynotekanu. Jednak w świetle małego odsetka odpowiedzi (10,8%) i krótkiego czasu przeżycia do progresji (1,5 miesiąca) chorych poddawanych monoterapii cetuksymabem powyższe stwierdzenie budzi pewne wątpliwości. Należy także zweryfikować twierdzenie o konkurencyjności leczenia cetuksymabem w porównaniu ze schematami z udziałem oksaliplatyny, stosowanymi u chorych, u których wcześniejsza chemioterapia oparta na irynotekanie nie była skuteczna. Uwagi te powinno się uwzględnić

podczas podejmowania decyzji dotyczącej leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Możliwość względnego wydłużenia czasu przeżycia chorych o 30% (15,6 i 20,3 miesiąca — różnica niemal 5-miesięczna) w wyniku zastosowania bewacizumabu jest istotnym osiągnięciem, ponieważ przekroczone została bariera 20-miesięcznej mediany całkowitego przeżycia. Biorąc jednak pod uwagę bardziej obiektywny wskaźnik korzyści w leczeniu paliatywnym, jakim jest mediana czasu do progresji, zauważalne są wciąż relatywnie niewielkie korzyści z dołączenia bewacizumabu do chemioterapii. Mediana czasu przeżycia do progresji dla schematów z oksaliplatiną lub irynotekaniem w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym wynosi około 8 miesięcy, dla schematu z bewacizumabem w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym — około 9 miesięcy, a dla schematu z irynotekaniem, fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacizumabem — około 10 miesięcy).

Niestety metody celowanego leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego są nimi wciąż w znacznym stopniu jedynie z nazwy. Na podstawie dotychczasowych badań nie jest możliwe określenie podgrup pacjentów, którzy mogliby odnieść rzeczywiste korzyści terapeutyczne w wyniku stosowania metod leczenia celowanego [39]. Jest to szczególnie istotne w aspekcie możliwości finansowania leczenia celowanego, a w zasadzie niemożności jego finansowania u wszystkich chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Koszt leczenia celowanego jest bardzo wysoki. Na przykład, wydatek poniesiony na 8-tygodniowe podawanie cetuksymabu w skojarzeniu z irynotekaniem jest około 3-krotnie wyższy niż irynotekanu w połączeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym, a niemal 10-krotnie wyższy w zestawieniu z samym fluorouracylem i kwasem folinowym. Stosowanie tak kosztownych metod w leczeniu paliatywnym wymaga określenia precyzyjnych czynników predykcyjnych. Ponadto, niezbędne są rzetelnie zaplanowane analizy efektywności kosztowej terapii celowanej. Bezwzględnie konieczne jest wykorzystanie możliwości genomiki i proteomiki w tym zakresie. W piśmiennictwie dostępne są już pierwsze obserwacje na temat zdefiniowania profilu ekspresji genów, które mogą stworzyć zestaw czynników prognostycznych oraz predykcyjnych.

Podsumowanie i wnioski

Postęp w zakresie systemowego leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego jest niewątpliwy. Ilustruje on fakt, że obecnie nie ma uzasadnienia pytanie o celowość systemowego leczenia chorych. Po pierwsze, wykazano niewątpliwą przewagę paliatywnej che-

mioteraapii nad najlepszym leczeniem objawowym. Po drugie, mediana czasu całkowitego przeżycia chorych poddawanych paliatywnej chemioterapii z udziałem leków nowej generacji (irynotekan, oksaliplatin) uległa wyraźnemu przedłużeniu w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w następstwie stosowania fluorouracylu z biomodulacją przy użyciu kwasu folinowego. Obecnie bardziej właściwa jest dyskusja na temat najskuteczniejszych leków i schematów chemioterapii wielolekowej z udziałem preparatów o różnych mechanizmach działania w poszczególnych sytuacjach klinicznych (leczenie pierwszej i następnych linii, terapia chorych w podeszłym wieku i pacjentów młodszych, leczenie chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź i pacjentów ze stabilizacją choroby) oraz na temat dostosowania leczenia systemowego zgodnie z kliniczną oraz molekularną charakterystyką chorych.

Wiele możliwości paliatywnej chemioterapii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego nie powinno wpływać na ograniczenie wykorzystania chirurgicznego leczenia przerzutów do wątroby lub płuc, które zawsze należy rozważyć podczas podejmowania decyzji terapeutycznych. Znaczenie chirurgicznego leczenia chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby lub płuc stało się większe niż potwierdzenie możliwości uzyskania istotnego zmniejszenia ich wymiarów w następstwie wstępnej chemioterapii. Rokowanie chorych z przerzutami, u których można by wdrożyć pierwotne leczenie chirurgiczne, jest obecnie zbliżone do rokowania pacjentów z przerzutami niekwalifikującymi się do pierwotnej resekcji, u których dochodzi do regresji zmian pod wpływem chemioterapii z udziałem leków nowej generacji. Programy wykorzystujące leki cytotoksyczne nowej generacji przyczyniły się do zwiększenia o około 30% liczby chorych z przerzutami do wątroby, u których możliwe jest ich chirurgiczne leczenie [40]. Decyzje dotyczące pierwotnego leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka jelita grubego powinny uwzględniać ich stan sprawności i kategorię ryzyka (przedstawione wcześniej) oraz charakter przebytego leczenia uzupełniającego. Chorzy z wysokimi wskaźnikami stanu sprawności (stopień 0.–1.), którzy charakteryzują się lepszym rokowaniem, powinni zostać poddani chemioterapii z udziałem fluorouracylu i kwasu folinowego łącznie z oksaliplatiną lub irynotekaniem w ramach leczenia pierwszej linii. Omówione wcześniej uwarunkowania sugerują, że oksaliplatin może być bardziej wartościowym elementem chemioterapii pierwszej linii. Stosowanie kapecytabiny zamiast fluorouracylu i kwasu folinowego nie jest uzasadnione w wypadku tego wskazania. Chemioterapia pierwszej linii chorych mniej sprawnych (stopień 2.–3.) i charakteryzujących się gorszym rokowaniem powinna polegać na stosowaniu kwasu folinowego i fluorouracylu w przedłużonym wlewie (chorzy, którzy otrzymywali fluoroura-

cyl w krótkim podaniu jako lek uzupełniający) lub w krótkim wstrzyknięciu (pacjenci, których nie poddano terapii uzupełniającej). Alternatywą chemioterapii z udziałem fluorouracylu i kwasu folinowego może być w przyszłości stosowanie kapecytabiny, choć obecny poziom uzasadnienia dla takiego podejścia nie jest dostateczny. Chorzy o złym stanie sprawności powinni być leczeni z wykorzystaniem metod najlepszego leczenia objawowego.

Leczenie systemowe drugiej linii powinno uwzględniać kategorię i długości odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Jest ono także uwarunkowane zachowaniem zadowalającego stanu sprawności chorych (stopień 0.–1.) i nieobecności działań niepożądanych przetrwałych po pierwszym leczeniu oraz specyficznych przeciwwskazań klinicznych. W przypadku długich okresów remisji uzyskanej w wyniku chemioterapii pierwszej linii wartościowe jest ponowne wykorzystanie pierwotnie stosowanego programu. Podawanie irynotekanu lub oksaliplatin w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem folinowym jest uzasadnione w zależności od pierwotnego wykorzystania tych leków. W wypadku stosowania oksaliplatin w ramach chemioterapii pierwszej linii wartościową opcję stanowi irynotekan w monoterapii.

Stosowanie przeciwciał monoklonalnych u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego powinno się odbywać w ramach protokołów badawczych przede wszystkim ze względu na niedostateczny poziom wiedzy na temat czynników predykcyjnych. Eksperymentalny charakter stosowania tych leków wynika również z braku ostatecznie udokumentowanej charakterystyki działań niepożądanych i postępowania wspomagającego w przypadkach ich obecności.

Piśmiennictwo

- Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E., Thun M.J. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J. Clin.* 2003; 53: 5–26.
- Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W.A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2003.
- Midgley R., Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353: 391–399.
- Deniso T., Kowalski D.M. Przegląd leków stosowanych w chorobach nowotworowych. W: Krzakowski M. red. *Onkologia kliniczna*. Borgis — Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; t. I: 83–110.
- Sobrero A.F., Aschele C., Bertino J.R. Fluorouracil in colorectal cancer: a tale of two drugs — implications for biochemical modulation. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 368–381.
- Lokich J. Infusional 5-FU: historical evolution, rationale, and clinical experience. *Oncology* 1998; 12: 19–22.
- 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.
- The Meta-analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3766–3775.
- Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of 5-fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 960–969.
- The 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.
- de Gramont A., Bosset J.F., Milan C. i wsp. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 808–815.
- Kohne C.H., Schoffski P., Wilke H. i wsp. Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 418–426.
- Leichman C.G., Fleming T.R., Muggia F.M. i wsp. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 1303–1311.
- Kohne C.H., Wils J., Lorenz M. i wsp. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group study 40952. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3721–3728.
- Iyer L., Ratain M.J. 5-fluorouracil pharmacokinetics: causes of variability and strategies for modulation in cancer chemotherapy. *Cancer Invest.* 1999; 17: 494–506.
- Cunningham D., James R.D. Integrating the oral fluoropyrimidine carbamate, capecytabine, which generates 5-fluorouracil selectivity in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 1274–1281.
- Hoff P.M., Ansari R., Batist G. i wsp. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2282–2292.
- van Cutsem 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.
- Twelves C., Boyer M., Findlay M. i wsp. Capecitabine improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 597–604.
- Coutinho A.K., Lima C.M.S.R. Metastatic colorectal cancer: systemic treatment in the new millennium. *Cancer Control* 2003; 10: 224–238.
- Vanhoefer U., Harstrick A., Achterath W., Cao S., Seeber S., Rustum Y.M. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: clinical overview. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1501–1518.
- Cunningham D., Pyrhonen S., James R.D. i wsp. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413–1418.
- Rougier P., van Cutsem E., Bajetta E. i wsp. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
- 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.
- 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 randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
- 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.
- Rothenberg M., Oza A.M., Bigelow R.H. i wsp. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2059–2069.
- de Gramont A., Figuer A., Seymour M. i wsp. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 136–147.
- Alberts S.R., Donohue J.H., Mahoney M.R. i wsp. Liver resection after fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin for patients with metastatic colorectal cancer limited to the liver. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 263 (a1053).

30. Souglakos J., Ziras N., Polyzos A. i wsp. Oxaliplatin (I-OHP) combined with irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV) and fluorouracil (5-FU) compared with irinotecan, leucovorin and fluorouracil as first line treatment for metastatic colorectal cancer (MCC): preliminary results of a multicenter randomised phase III trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 23: 253 (a1053).
31. Cassidy J., Tabernero J., Twelves C. i wsp. Xelox (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2084–2091.
32. 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.
33. Maughan T.S., James R.D., Kerr D.J. i wsp. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 457–464.
34. Lal R., Dickson J., Cunningham D. i wsp. A randomized trial comparing defined-duration with continuous irinotecan until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3023–3031.
35. Kohne C.H., Cunningham D., Di Constanzo F. i wsp. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 308–317.
36. Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2000; 321: 531–535.
37. 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.
38. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2235–2342.
39. Giacchetti S., Itzhaki M., Gruia G. i wsp. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and surgery. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 663–669.
40. Adam R., Avisar E., Ariche A. i wsp. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2001; 8: 347–353.