

Ewa Anna Kosakowska^{1,2}, Andrzej Rutkowski², Piotr T. Wysocki², Wojciech Michalski³, Anna Cencelewicz-Lesikow², Michał Kunkiel⁴, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld⁴

¹Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Klinika Onkologii i Chorób Piersi w CSK MSWiA

²Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Samodzielna Pracownia Bioinformatyki i Biostatystyki, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁴Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Ocena skuteczności chemioterapii z zastosowaniem kapecytabiny i oksaliplatyny u chorych na uogólnionego raka jelita grubego. Wpływ lokalizacji ogniska pierwotnego raka na skuteczność leczenia

Evaluation of the efficacy of chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin in patients with disseminated colorectal cancer. The impact of primary cancer focus on treatment efficacy

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kosakowska EA, Rutkowski A, Wysocki PT et al. Evaluation of the efficacy of chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin in patients with disseminated colorectal cancer. The impact of primary cancer focus on treatment efficacy. *Oncol Clin Pract* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0046.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld

Klinika Nowotworów Piersi

i Chirurgii Rekonstrukcyjnej

Narodowy Instytut Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy

ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: agnieszka.jagiello-gruszfeld@coi.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Rak jelita grubego jest coraz częstszym nowotworem, a dzięki możliwości stosowania wielu leków oraz terapii skojarzonej nosi znamiona choroby przewlekłej. Istotne znaczenie ma poprawa jakości życia chorych.

Materiał i metody. Niniejsza analiza dotyczy schematu opartego na oksaliplatynie i kapecytabinie (CAPOX), użytego w grupie 305 chorych. Chemioterapię tę zastosowano w ramach I, II lub III linii leczenia paliatywnego.

Wyniki. W pracy udowodniono skuteczność schematu mimo redukcji dawek leków u około 50% chorych, a 3. stopień toksyczności dotyczył zaledwie 5% z nich (nie zaobserwowano powikłań 4. stopnia). Grupę chorych, w której CAPOX zastosowano jako I linię leczenia, uznano za reprezentatywną i poddano ocenie skuteczność terapii w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego.

Wnioski. Zaobserwowano różnice w przeżyciu całkowitym chorych po stratyfikacji względem lokalizacji guza pierwotnego. Przeżycie było dłuższe w przypadku lokalizacji guza pierwotnego po stronie lewej w porównaniu z umiejscowieniem prawostronnym i wynosiło — odpowiednio — 20,4 (95% CI 17,5–23,4) wobec 12,1 (95% CI 10,5–13,8) miesiąca ($p = 0,014$).

Słowa kluczowe: przerzutowy rak jelita grubego, oksaliplatyna, kapecytabina, umiejscowienie guza pierwotnego

ABSTRACT

Introduction. Colorectal cancer is an increasingly common cancer, and due to the possibility of using many drugs and combination therapy, it bears the hallmarks of a chronic disease. Improving the quality of life is important.

Material and methods. The following analysis applies to the oxaliplatin and capecitabine (CAPOX) regimen in a group of 305 patients. This chemotherapy was used as part of palliative treatment lines I, II or III.

Results. The work proved the effectiveness of the scheme despite the reduction of drug doses in about 50% of patients, and the toxicity grade 3 was only 5% (grade 4 complications were not observed). The group of patients

in which CAPOX was used as the first treatment line was considered representative and the effectiveness of the treatment depending on the location of the primary tumor was evaluated.

Conclusions. Differences in overall survival of patients after stratification were observed relative to the location of the primary tumor. Survival was longer in patients with left-sided primary tumor compared to right-sided localization and was respectively 20.4 (95% CI 17.5–23.4) and 12.1 months (95% CI 10.5–13.8) ($p = 0.014$).

Key words: metastatic colorectal cancer, oxaliplatin, capecitabine, primary tumor location

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 1: 1–6

Wstęp

Chemioterapia paliatywna stosowana jest u chorych na uogólnionego raka jelita grubego od wielu lat. W momencie rozpoznania proces uogólniony stwierdza się u około 15–20% chorych.

Nawet po radykalnym zabiegu operacyjnym (resekcja R0) u około 50% chorych pojawiają się zmiany przerzutowe, w tym u 30–35% wystąpią przerzuty tylko do wątroby. W tej kohorcie do leczenia chirurgicznego kwalifikuje się 10–25% pacjentów, a pozostałym (75–90%) zostanie zaproponowana chemioterapia paliatywna. Zastosowanie chemioterapii pozwala uzyskać 50% obiektywnych odpowiedzi stwierdzonych w badaniach obrazowych, wydłużenie czasu wolnego od postępu choroby (PFS, *progression-free survival*) do 10 miesięcy oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) do 20–24 miesięcy [1].

U około 15–20% chorych uogólniony rak jelita grubego cechuje się brakiem objawów lub wolnym postępem, dlatego nie wymaga agresywnego leczenia [2]. Należy podkreślić, że na jakość życia chorych leczonych paliatywnie obok toksyczności leczenia istotny wpływ mają również częstość i długość hospitalizacji.

Jakość życia chorych jest obecnie ważnym argumentem w doborze schematu leczenia, co obejmuje między innymi częstość i drogę podawania leków. Uogólniona postać raka jelita grubego często wymaga długiego leczenia, a stosowanie leków w postaci doustnej znacznie poprawia jego komfort. Do schematów doustnych należą CAPOX, XELIRI oraz kapecytabina w monoterapii.

W skład schematu CAPOX wchodzi kapecytabina i oksaliplatyna. Kapecytabina jest podawana doustnie w dawce 1000 mg/m^2 2 razy dziennie przez 14 dni, a oksaliplatyna podawana jest pierwszego dnia cyklu w dawce 130 mg/m^2 w 2-godzinny wlew dożylny. Cykl jest powtarzany co 21 dni.

Najczęstszą opcją terapeutyczną proponowaną chorym na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego pozostaje nadal leczenie systemowe, które wpływa na poprawę jakości życia i niejednokrotnie umożliwia wydłużenie czasu przeżycia. Do najczęściej stosowanych leków przeciwnowotworowych (w monoterapii lub schematach wielolekowych) w raku jelita grubego należą: fluorouracyl, irynotekan, oksaliplatyna, kapecytabina, bewacyzumab, aflibercept, cetuk-

symab i panitumumab oraz regorafenib. Główny cel stanowi uzyskanie jak największej skuteczności przy jak najmniejszych objawach toksycznych stosowanego programu terapii.

Schemat zawierający połączenie kapecytabiny z oksaliplatyną stosowany jest w I, II lub III linii leczenia, w zależności od charakterystyki genetycznej.

Obecnie podkreśla się coraz większe znaczenie lokalizacji guza pierwotnego w biologii raka jelita grubego. Umieszczenie guza pierwotnego po stronie prawej wiąże się z gorszym rokowaniem. Doniesienia literaturowe poświęcają dużo uwagi wpływowi lokalizacji guza na odpowiedź w przypadku stosowanej terapii celowanej przeciwciałami przeciw naskórkowemu czynnikowi wzrostu lub przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego, natomiast jest niewiele danych dotyczących wpływu lokalizacji guza na skuteczność chemioterapii.

Cele pracy obejmowały ocenę skuteczności chemioterapii z zastosowaniem kapecytabiny i oksaliplatyny u chorych na uogólnionego raka jelita grubego oraz porównanie wyników leczenia w zależności od pierwotnej lokalizacji nowotworu.

Materiał i metody

Retrospektywnej analizie poddano kolejnych chorych z rozpoznaniem uogólnionym rakiem jelita grubego leczonych w Klinice Nowotworów Jelita Grubego i Klinice Nowotworów Układu Pokarmowego pomiędzy marcem 2008 a kwietniem 2011 roku. Warunki włączenia do analizy były następujące: rozpoznanie histopatologiczne gruczolakoraka jelita grubego, dobry stan ogólny [stopień 0–2 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)], miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak jelita grubego, zastosowanie chemioterapii według schematu CAPOX (I, II lub III linia), obecność zmiany mierzalnej. Badaniem objęto 305 chorych — charakterystykę grupy przedstawiono w tabeli 1.

Średnio w każdej linii leczenia zastosowano 6 cykli CAPOX. Przeprowadzono retrospektywną analizę odpowiedzi na leczenie schematem CAPOX [oceniono odsetek kontroli choroby (DCR, *disease control rate*), PFS oraz OS], uwzględniając dokonywane redukcje dawek leków i obserwowane toksyczności leczenia. Wykonano też retrospektywną analizę wyników leczenia chorych

Tabela 1. Charakterystyka chorych w obserwowanej grupie

Linie leczenia	Pierwsza linia leczenia	Druga linia leczenia	Trzecia linia leczenia	
Liczba chorych	222	66	17	
Płeć	Mężczyźni 183 (60%)	Kobiety 122 (40%)		
Wiek (lata)	Średnia 64,4	Zakres 32–87	≥ 65 lat 146 (48%)	< 65 lat 159 (52%)
Wcześniejsze leczenie uzupełniające	TAK 139 (46%)	NIE 166 (54%)		
Stan ogólny według WHO	0–1 278 (91%)	2 27 (9%)		

Tabela 2. Ocena odpowiedzi na leczenie programem CAPOX w poszczególnych liniach terapii

Linia leczenia	Odpowiedź całkowita (%)	Odpowiedź częściowa (%)	Stabilizacja choroby (%)	Progresja choroby (%)
Pierwsza linia	4,2	35,2	38	22,6
Druga linia	4,6	24,6	43,1	27,7
Trzecia linia	0	7,7	61,5	30,8

z przerzutowym rakiem jelita grubego w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego. W tej analizie uwzględniono tylko grupę pacjentów leczonych programem CAPOX w pierwszej i drugiej linii.

Wyniki

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w uzyskaniu DCR pomiędzy analizowanymi grupami. W całej grupie badanej, niezależnie od linii, w której zastosowano schemat CAPOX, odsetek DCR wyniósł 75,9%; dla poszczególnych linii leczenia uzyskano następujące wyniki: I — 77,3% (n = 167), II — 72,2% (n = 47), III — 69,2% (n = 9) (p = 0,604).

Ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*) 1.1 przedstawiono w tabeli 2.

Mediana OS w I linii wynosi 19,3 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 17,06–23,5], w II linii 14,2 (95% CI 11,61–17,83), w III linii 13,96 (95% CI 11,78–16,73).

W badanej grupie nie stwierdzono toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej w stopniu 4. Leukopenię i neutropenię w stopniu 3. zaobserwowano tylko u chorych otrzymujących CAPOX w III linii (5,9% — leukopenia, 3. stopień, 2,9% — neutropenia, 3 stopień). Istotną statystycznie różnicę w powikłaniach ze względu na linię leczenia odnotowano jedynie w przypadku leukopenii w III linii CAPOX (p < 0,001). Wymioty w stopniu 3. występowały u 0,9% chorych w linii I i 1,5% w linii II. Zespół ręka–stopa w stopniu 3. stwierdzono

u 0,5% chorych w I linii, a neuropatię czuciową 3. stopnia — u 2,8% chorych w I linii i 3% w II linii.

W kolejnych liniach leczenia stwierdzono statystycznie istotny wzrost częstości redukcji dawek oksaliplatyny (I — 53,5%, II — 69,7%, III — 82,4%; p = 0,008) oraz odstawienia leku (I — 12,5%, II — 16,7%, III — 35,3%; p = 0,034). Podobnej różnicy nie odnotowano dla kapecytabiny, której redukcje dawek we wszystkich liniach były podobne (I — 56%, II — 66%, III — 58,8%).

W przeprowadzonym badaniu uzyskana korzyść kliniczna nie zależała od linii chemioterapii, w której zastosowano schemat CAPOX w grupie chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania klinicznego.

Nie zaobserwowano zależności pomiędzy wynikami leczenia CAPOX a lokalizacją pierwotną guza w grupie chorych leczonych I linią (tab. 3). Odsetek chorych osiągających DCR wyniósł 68,3% dla lokalizacji prawostronnej i 74,7% dla lokalizacji lewostronnej (p = 0,188).

Podobnie nie różniła się mediana PFS, która wyniosła dla strony prawej i lewej, odpowiednio 3,9 (95% CI 3,4–4,5) i 4,2 miesiąca (95% CI 3,9–4,5; p = 0,443). Mediana PFS dla całej kohorty wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI 3,9–4,4) i była krótsza niż w opublikowanych randomizowanych badaniach klinicznych dla schematu CAPOX (7,1–10,3 miesiąca dla CAPOX w I linii; 4,7 miesiąca dla CAPOX w II linii) [3, 4]. Nie jest pewne, czym spowodowana jest różnica pomiędzy wynikami uzyskanymi przez autorów a danymi z badań klinicznych, lecz prawdopodobny jest wpływ selekcji chorych do badań z randomizacją.

Mediana OS w badanej populacji chorych wyniosła 16,9 miesiąca (95% CI 14,9–18,8). Wartość ta jest zbli-

Tabela 3. Wyniki leczenia przerzutowego raka jelita grubego schematem CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna) w zależności od lokalizacji pierwotnej guza

	Strona prawa	Strona lewa	Razem
DCR (%)	68,3	76,7	74,7
Mediana PFS (miesiące, 95% CI)	3,9 (3,4–4,5)	4,2 (3,9–4,5)	4,1 (3,9–4,4)
Mediana OS (miesiące, 95% CI)	12,0 (10,0–14,0)	18,7 (16,4–21,1)	16,9 (14,9–18,8)
Pierwsza linia — mOS (miesiące, 95% CI)	12,1 (10,5–13,8)	20,4 (17,5–23,4)	19,3 (15,6–23,1)
Druga linia — mOS (miesiące, 95% CI)	7,2 (6,2–8,2)	16,1 (12,0–20,1)	14,2 (11,3–17,1)

DCR (*disease control rate*) — odsetek kontroli choroby; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby; OS (*overall survival*) — przeżycia całkowite; mOS — mediana OS; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

żona do wyników uzyskanych w badaniach klinicznych z randomizacją, w których wyniosła (w zależności od badania) od 16,0 do 24,6 miesiąca, przeciętnie 17–19 miesięcy [3, 4]. W jednym z badań poświęconych zastosowaniu CAPOX w drugiej linii leczenia mediana OS wyniosła 11,9 miesiąca wobec 14,2 miesiąca (95% CI 11,3–17,0) w analogicznej grupie w populacji badanej przez autorów [6].

Autorzy zaobserwowali natomiast istotną statystycznie różnicę w OS dla chorych sklasyfikowanych względem lokalizacji guza pierwotnego. Jeśli nowotwór położony był po prawej stronie jelita grubego, mediana OS wyniosła 12,1 miesiąca (95% CI 10,5–13,8) wobec 20,4 miesiąca (95% CI 17,5–23,4) w przypadku choroby o lokalizacji lewostronnej ($p = 0,014$). W jednym z badań retrospektywnych, dotyczącym chorych z rozsianym rakiem jelita grubego, u których stosowano polichemioterapię bez leków celowanych, osiągnięto zbliżone wyniki do uzyskanych przez autorów: mediana OS wyniosła odpowiednio dla choroby prawo- i lewostronnej 13,0 i 17,8 miesiąca [6].

Na podstawie tych danych trudność określić, czy ta różnica w OS w jakimkolwiek stopniu wynika z różnic w skuteczności terapii CAPOX w tych dwóch podgrupach. Pewne jest z kolei, że różnica w OS jest w ogromnym stopniu kształtowana przez agresywniejszy przebieg prawostronnych raków jelita grubego, opisywany w bardzo wielu badaniach [7, 8]. Gorsze rokowanie raków jelita grubego umiejscowionych po prawej stronie potwierdzono również w grupie chorych leczonych II linią chemioterapii CAPOX [9].

Dyskusja

Obecnie dostępnych jest wiele danych odnoszących się do skuteczności i toksyczności chemioterapii, przy czym godna podkreślenia jest uzyskana skuteczność schematu CAPOX przy znacznej redukcji dawek. Nie zaobserwowano toksyczności w stopniu 4., natomiast toksyczność w stopniu 3. wystąpiła jedynie u 5% chorych.

Na szczególną uwagę zasługuje znaczenie lokalizacji guza pierwotnego w biologii raka jelita grubego.

W szczególności rozróżnia się guzy zlokalizowane prawostronnie (umiejscowione proksymalnie od zagięcia śledzionowego) i guzy lewostronne (zlokalizowane dystalnie od tej struktury).

Uzasadnieniem biologicznym rozgraniczenia tych lokalizacji są m.in. odrębna embriogeneza prawo- i lewostronnych segmentów jelita grubego (rozwijających się odpowiednio z jelita środkowego i tylnego), ich odrębne unaczynienie (odpowiednio tętnica kręzkowa górna i dolna), różnice w mikrobiomie jelitowym oraz alternatywne szlaki karcynogenezy występujące w tych odcinkach (raki prawej strony względnie częściej rozwijają się z gruczolaków ząbkowanych lub tradycyjnych polipów ząbkowanych wykazujących mutacje genu *BRAF* i/lub niestabilność mikrosatelitarną; raki strony lewej typowo ewoluują z klasycznych gruczolaków posiadających mutacje w genie *APC*) [8].

Rozróżnienie tych lokalizacji raków jelita grubego ma również dużą wartość rokowniczą. Wyniki licznych badań oraz metaanaliz wskazują, że raki zlokalizowane po stronie lewej charakteryzują się mniejszym ryzykiem zgonu (ryzyko względne w dużej metaanalizie 0,82, 95% CI 0,79–0,84), niezależnie od obecności innych czynników prognostycznych (np. zaawansowanie choroby, zastosowana chemioterapia, histologia raka i mutacja genu *BRAF*) [8]. Zwraca się również uwagę na znaczenie predykcje lokalizacji guza pierwotnego, która może odgrywać istotną rolę przy wyborze sposobu terapii paliatywnej. Udowodniono jednoznacznie korzyść z zastosowania przeciwciał przeciw naskórkowemu czynnikowi wzrostu (anty-EGFR, *epidermal growth factor receptor*; np. cetuksymab, panitimumab) w guzach lewostronnych; z kolei u chorych z guzem pierwotnym położonym po prawej stronie preferowane jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (anty-VEGF, *vascular endothelial growth factor*; np. bewacyzumab) [11].

Niestety istnieje bardzo niewiele danych na temat wpływu lokalizacji raka jelita grubego na odpowiedź podczas chemioterapii, w tym fluoropirymidyny. Na podstawie danych eksperymentalnych można przypuszczać, że fluoruracyl może być bardziej aktywny w rakach prawostronnych ze względu na wykazywaną przez

komórki tych guzów wyższą ekspresję fosforylasy tymidynowej i niższą ekspresję gamma-glutamylotransferazy, co sprzyja wyższemu stężeniu kwasu foliowego w komórce i wyższej cytotoksyczności fluoropirymidyny [12]. Fosforylaza tymidynowa jest także wymagana do konwersji proleku, jakim jest kapecytabina, do aktywnej postaci, fluoruracylu [13], przez co prawdopodobnie wyższe stężenie tego enzymu wykazane w guzach prawostronnych [14] może sprzyjać większej aktywności kapecytabiny. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów na taką hipotezę.

Negatywna wartość prognostyczna lokalizacji prawostronnej raka jelita grubego utrzymuje się niezależnie od zastosowanego leczenia [6, 7]. Nie oznacza to jednak, że chorzy z guzem prawostronnym nie uzyskują korzyści z zastosowania chemioterapii; jest prawdopodobnie odwrotnie: w przypadku raków w III stopniu zaawansowania leczenie adiuwantowe za pomocą fluoruracylu lub kapecytabiny z oksaliplatyną przynosi względnie większą korzyść w postaci poprawy DFS u chorych z rakami prawostronnymi [15, 16].

Dla nowotworów w stadium IV dane dotyczące wpływu lokalizacji guza na wyniki chemioterapii są niestety również nieliczne. Negri i wsp. nie zaobserwowali różnic w odsetku odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) pomiędzy rakami o lokalizacji pierwotnie lewo- i prawostronnej w trakcie leczenia fluorouracylem w monoterapii lub w skojarzeniu z mitomycyną i interferonem, choć lokalizacja prawostronna wiązała się 1,6-krotnie większym ryzykiem zgonu [17].

W badaniu FIRE-1 porównującym schematy FuFIRI (irinotekan, fluoruracyl we wlewie, leukoworyna) i mIROX (irinotekan, oksaliplatyna) w I linii leczenia stwierdzono, że stosowanie schematu FuFIRI pozwala na osiągnięcie wyższego odsetka ORR w chorobie pierwotnie lewostronnej (33% dla raka prawostronnego, 47% dla lewostronnego), takich różnic nie zaobserwowano jednak dla schematu mIROX (ORR 40% dla obu lokalizacji) [18]. Zaobserwowano także tendencje do dłuższego OS w przypadku zastosowania schematu FuFIRI przy lewostronnej lokalizacji guza pierwotnego i schematu mIROX dla choroby prawostronnej, lecz wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej [18]. Niestety, takie badania dla schematów chemioterapii najczęściej obecnie wykorzystywanych w leczeniu paliatywnym w I i II linii (FOLOX/CAPOX, FOLFIRI/XELIRI) nie są dostępne, szczególnie ze względu na fakt, że schematy te są obecnie powszechnie kojarzone z lekami biologicznymi, dla których lokalizacja ogniska pierwotnego ma silne znaczenie predykcyjne (tak jak opisano to wcześniej).

Dodatkowym zagadnieniem są różnice molekularne występujące pomiędzy rakami prawo- i lewostronnymi, które mogą wpływać na odpowiedź na chemioterapię. W szczególności istotne są różnice w występowaniu niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H, *microsatellite*

instability high) oraz mutacji w genie *BRAF*, które częściej spotyka się w rakach zlokalizowanych pierwotnie po stronie prawej. W przypadku obecności mutacji w genie *BRAF* (18,4–22,4% raków prawostronnych i 1,3–7,8% raków lewostronnych), która jest złym czynnikiem prognostycznym, chorzy nie odnoszą istotnej korzyści z zastosowania chemioterapii opartej na fluoropirymidynach, oksaliplatynie lub irinotekanie [19–22]. Z kolei obecność MSI-H, która jest typowa dla sporadycznych raków wykazujących mutację *BRAF* (52% osób z mutacją *BRAF* cechuje się MSI-H), stwierdza się w około 5% przerzutowych raków jelita grubego, niemal wyłącznie prawostronnych [7]. Nowotwory z cechą MSI-H charakteryzują się wyraźnie obniżoną wrażliwością na fluoropirymidyny, co obserwowano w badaniach przedklinicznych [22, 23] i potwierdzono w szeregu badań klinicznych [24–27]. Podobnie, brak skuteczności fluoropirymidyn obserwuje się w rakach o fenotypie metylatorowym wysp CpG (CIMP, *CpG island methylator phenotype*), która jest typowa dla sporadycznych raków MSI-H, oraz w rakach śluzowokomórkowych, które są histologiczną manifestacją obecności MSI-H [7, 28].

Wnioski

Podsumowując, można stwierdzić, że raki pierwotnie prawostronne wykazują szereg cech molekularnych, takich jak MSI-H, CIMP oraz mutacje *BRAF*, które sprzyjają oporności na fluorouracyl i kapecytabinę. Aberracje molekularne odpowiadające za obniżoną skuteczność fluoropirymidyn stwierdza się w bezwzględnej mniejszości raków prawostronnych. Pozostaje sprawą otwartą, w jakim stopniu można ekstrapolować te zależności na cały ogół prawostronnych raków jelita grubego.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Lidia Sc, Meyerhardt J, Winkfield KI, et al. Winkfield K. Colorectal cancer: symptoms and signs cancer.net. Editorial Board. 2018; 11.
2. Seufferlein T, Ahn J, Krndija D, et al. Tumor biology and cancer therapy - an evolving relationship. *Cell Commun Signal*. 2009; 7: 19, doi: [10.1186/1478-811X-7-19](https://doi.org/10.1186/1478-811X-7-19), indexed in Pubmed: [19678929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19678929/).
3. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26(36): 5910–5917, doi: [10.1200/JCO.2008.16.7759](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.7759), indexed in Pubmed: [19018087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018087/).
4. Guo Yu, Xiong BH, Zhang T, et al. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest*. 2016; 34(2): 94–104, doi: [10.3109/07357907.2015.1104689](https://doi.org/10.3109/07357907.2015.1104689), indexed in Pubmed: [26864862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864862/).
5. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin

- (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol*. 2008; 19(10): 1720–1726, doi: [10.1093/annonc/mdn370](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn370), indexed in Pubmed: [18550577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550577/).
6. Shida D, Tanabe T, Boku N, et al. Prognostic Value of Primary Tumor Sidedness for Unresectable Stage IV Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(5): 1358–1365, doi: [10.1245/s10434-019-07209-x](https://doi.org/10.1245/s10434-019-07209-x), indexed in Pubmed: [30719633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719633/).
 7. Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(21): 6470–6478, doi: [10.3748/wjg.v21.i21.6470](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i21.6470), indexed in Pubmed: [26074686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26074686/).
 8. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(3): 411–419, doi: [10.6004/jnccn.2017.0038](https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0038), indexed in Pubmed: [28275039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28275039/).
 9. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017; 3(2): 211–219, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.4227](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4227), indexed in Pubmed: [27787550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787550/).
 10. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(3), doi: [10.1093/jnci/dju427](https://doi.org/10.1093/jnci/dju427), indexed in Pubmed: [25713148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713148/).
 11. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017; 70: 87–98, doi: [10.1016/j.ejca.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.007), indexed in Pubmed: [27907852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907852/).
 12. Gallois C, Pernot S, Zaanen A, et al. Colorectal cancer: why does side matter? *Drugs*. 2018; 78(8): 789–798, doi: [10.1007/s40265-018-0921-7](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0921-7), indexed in Pubmed: [29790124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29790124/).
 13. Meropol NJ, Gold PJ, Diasio RB, et al. Thymidine phosphorylase expression is associated with response to capecitabine plus irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(25): 4069–4077, doi: [10.1200/JCO.2005.05.2084](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.2084), indexed in Pubmed: [16943524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16943524/).
 14. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. Association of right-sided tumors with high thymidine phosphorylase gene expression levels and the response to oral uracil and tegafur/leucovorin chemotherapy among patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012; 70(2): 285–291, doi: [10.1007/s00280-012-1909-8](https://doi.org/10.1007/s00280-012-1909-8), indexed in Pubmed: [22752215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752215/).
 15. Elsaleh H, Joseph D, Griew F, et al. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet*. 2000; 355(9217): 1745–1750, doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)02261-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02261-3), indexed in Pubmed: [10832824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10832824/).
 16. Peng J, Li C, Wang F, et al. Right- and left-sided stage III colon cancers present different prognostic outcomes of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy after curative resection. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 2095–2103, doi: [10.2147/CMAR.S163520](https://doi.org/10.2147/CMAR.S163520), indexed in Pubmed: [30140160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140160/).
 17. Negri FV, Wotherspoon A, Cunningham D, et al. Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16(8): 1305–1310, doi: [10.1093/annonc/mdi244](https://doi.org/10.1093/annonc/mdi244), indexed in Pubmed: [15857840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15857840/).
 18. Modest DP, Schulz C, von Weikersthal LF, et al. Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). *Anticancer Drugs*. 2014; 25(2): 212–218, doi: [10.1097/CAD.0000000000000041](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000041), indexed in Pubmed: [24201305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24201305/).
 19. Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2014; 13(3): 164–171, doi: [10.1016/j.clcc.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.06.001), indexed in Pubmed: [25069797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069797/).
 20. Murcia O, Juárez M, Rodríguez-Soler M, et al. Colorectal cancer molecular classification using BRAF, KRAS, microsatellite instability and CIMP status: Prognostic implications and response to chemotherapy. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0203051, doi: [10.1371/journal.pone.0203051](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203051), indexed in Pubmed: [30188916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30188916/).
 21. Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol*. 2014; 25(5): 1032–1038, doi: [10.1093/annonc/mdu100](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu100), indexed in Pubmed: [24585723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585723/).
 22. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology*. 1999; 117(1): 123–131, doi: [10.1016/s0016-5085\(99\)70558-5](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70558-5), indexed in Pubmed: [10381918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10381918/).
 23. Meyers M, Wagner MW, Hwang HS, Kinsella TJ, Boothman DA. Role of the hMLH1 DNA mismatch repair protein in fluoropyrimidine-mediated cell death and cell cycle responses. *Cancer Research* 2001; 61: 5193–5201.
 24. Ribic CM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 247–257.
 25. Sargent DJ, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 3219–3226.
 26. Carethers JM, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 126: 394–401.
 27. Jover R, et al. Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 848–855.
 28. Jover R, et al. 5-Fluorouracil adjuvant chemotherapy does not increase survival in patients with CpG island methylator phenotype colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011; 140: 1174–1181.