

## Rak jelita grubego

## Colorectal cancer

Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Jan Kornafel

### Streszczenie

Nowotwory jelita grubego stały się istotnym problemem onkologicznym w Polsce, a analiza trendów epidemiologicznych wskazuje, że zachorowalność na raka odbytnicy i okrężnicy będzie rosła. Obecnie roczna liczba nowych zachorowań wynosi około 13 000. Jest też jedynym nowotworem przewodu pokarmowego, w którym możliwe jest prowadzenie badań przesiewowych, a w konsekwencji zmniejszenie umieralności. Indywidualizacja postępowania pozwala zwiększyć skuteczność leczenia i minimalizować działania niepożądane. Chemioterapia pooperacyjna poprawiła rokowanie u chorych na raka okrężnicy w stopniu III, jednak nadal niejasny pozostaje zakres korzyści z chemioterapii uzupełniającej w stopniu II. Wydłużenie przeżyć wieloletnich u chorych w stadium uogólnienia zawdzięczamy wprowadzeniu nowych leków cytotoksycznych oraz ukierunkowanych molekularnie, lepszemu doborowi chorych do leczenia, wielodyscyplinarnej strategii postępowania oraz postępowaniu w leczeniu chirurgicznym zmian przerzutowych, zwłaszcza wątroby. Celem tej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy i standardów postępowania dotyczących leczenia chorych na raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, rozpoznanie, rokowanie, leczenie, obserwacja po leczeniu

### Summary

Colorectal cancer is a major oncological and health problem in Poland. Analysis of epidemiological trends indicate that the incidence of colorectal cancer will increase. Currently about 13 000 new cases are diagnosed annually. Organized screening program may reduce mortality from this malignancy. Personalized therapy is an important goal for improving the outcome of patients with colorectal adenocarcinoma and includes the intention to maximize efficacy and minimize toxicity of chemotherapeutic and molecularly targeted agents. Systemic chemotherapy have improved prognosis for patients with stage III colon cancer, but the role of adjuvant treatment in stage II remains unclear. Increased survival in patients with metastatic disease can be attributed to the introduction of new cytotoxics and biologicals, better selection of patients, multidisciplinary treatment strategy and improved techniques to resect metastatic disease particularly in liver metastases. The purpose of this review is to summarize current knowledge and treatment recommendations for clinical practice for the treatment of patients with colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, diagnosis, prognosis, treatment, follow-up

### WSTĘP

**Nowotwory jelita grubego stanowią w Polsce około 11% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 9% u kobiet.** Zajmują drugie miejsce wśród zachorowań u obu płci, a drugie i trzecie miejsce, odpowiednio u mężczyzn i kobiet, w strukturze umieralności z powodu chorób nowotworowych (1). Jednocześnie należą do nowotworów, którym w znacznej mierze można zapobiegać, poprzez odpowiednią dietę oraz unikanie innych czynników ryzyka, a dzięki badaniom przesiewowym możliwe jest wczesne rozpoznanie i w konsekwencji zmniejszenie umieralności (2-4). Około 70% zachorowań występuje u osób starszych, powyżej 65. roku życia (1, 5).

Nowotwory okrężnicy w krajach rozwiniętych występują dwukrotnie częściej niż nowotwory odbytnicy (5).

Większość nowotworów jelita grubego stanowią tzw. nowotwory sporadyczne, w etiologii tylko około 5-10% raków mają udział czynniki dziedziczne. Większa zapadalność na nowotwory jelita grubego wiąże się z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie np. zespołem Lyncha (HNPCC – *hereditary non-polyposis colorectal cancer*), zespołem gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP – *familial adenomatous polyposis*) i zespołem Peutza i Jeghersa (6). Wśród czynników środowiskowych największe znaczenie ma dieta uboga w

blonnik (warzywa i owoce), witaminy i wapń, natomiast zawierająca dużo krwistego mięsa i tłuszczu zwierzęcych (2). Do innych czynników zwiększających ryzyko zachorowania należy palenie tytoniu i zespół metaboliczny (u mężczyzn) (5, 7). Hormonoterapia zastępcza preparatami złożonymi, zawierającymi estrogen i progesteron oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLP) mają działanie protekcyjne (8, 9). NSLP zmniejszają częstość nawrotów sporadycznych polipów gruczołowych, nie wpływają natomiast na ryzyko powstania przemiany złośliwej polipów u chorych z FAP (9). Do chorób znacząco zwiększających ryzyko zachorowania należą: wrzodziejące zapalenie jelita grubego (proporcjonalnie do czasu trwania choroby) i choroba Leśniewskiego-Cohna, oraz wcześniejsze zachorowanie na raka jelita (10, 11).

Zmniejszenie umieralności z powodu raka jelita grubego wykazano w populacji objętej programem badań przesiewowych. Zalecany jest skryning dwuetapowy w populacji od 50. do 74. roku życia: test na krew utajoną w stolcu, uzupełniony o kolonoskopię u osób z wynikiem dodatnim (4). Badania powinny być prowadzone w odstępach 1-2-letnich w ramach populacyjnych programów przesiewowych.

### Rokowanie i prognozowanie korzyści z leczenia

Rokowanie u chorych w stadium operacyjnym zależy w pierwszym rzędzie od stopnia zaawansowania choroby. Pięcioletnie przeżycia u chorych w stopniu I wynoszą 85-95%, w stopniu II: 60-80%, w stopniu III: 30-60%. (12). Do dodatkowych czynników rokowniczych należy stopień zróżnicowania histologicznego, naciekanie naczyń krwionośnych i limfatycznych, liczba usuniętych i liczba zajętych węzłów chłonnych, dodatnie lub wąskie (< 1 mm) marginesy chirurgiczne, lokalizacja guza (nowotwory w dolnym odcinku odbytnicy rokują gorzej niż umiejscowione wyżej), szerzenie guza wzdłuż włókien nerwowych, perforacja guza lub niedrożność przewodu pokarmowego (13). Znaczenie rokownicze wydaje się mieć także sposób naciekania guza (rozprężający i naciekający) oraz tzw. „pączkowanie guza” (*tumour budding*) widoczne w jego inwazyjnych granicach, w postaci pojedynczych komórek nowotworu albo skupisk zawierających nie więcej niż 4 komórki. Wymienione wskaźniki patomorfologiczne mają ograniczoną wartość, dlatego priorytetowym zagadnieniem stało się ustalenie prognostycznych wskaźników molekularnych.

Do potencjalnych biomarkerów tej kategorii zalicza się między innymi: niestabilność mikrosatelitarną (MSI), niestabilność chromosomalną, fenotyp metylatora wysp, utratę heterozygotyczności w chromosomie 18q lub brak białka DCC, stan genu p53, *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *EGFR*, wskaźniki proliferacji, aneuploidię. Wartość większości wymienionych wskaźników molekularnych

jest niepewna. Pomimo sprzecznych doniesień i braku dowodów z dużych prób klinicznych, autorzy zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) wskazują na potrzebę oceny MSI, zwłaszcza u chorych, u których planowane jest leczenie uzupełniające fluoropirymidynami w monoterapii, ponieważ MSI jest wskaźnikiem dobrego rokowania, chorzy z tą cechą nie odnoszą korzyści z leczenia 5-fluorouracyłem (16).

**Obiecującą metodą w ocenie rokowania i przewidywania odpowiedzi na leczenie są badania mikromacierzy.** W kilku niewielkich próbach wykazano ich wartość u chorych na raka odbytnicy w prognozowaniu pCR po chemioradioterapii, a u chorych na raka okrężnicy w ustaleniu rokowania, z większą dokładnością niż TNM. Ocena ryzyka nawrotu jest najbardziej przydatna u chorych w stopniu II, jako kryterium doboru do leczenia uzupełniającego. Przykładowo, częstość nawrotów po 3 latach w grupach wydzielonych na podstawie profilu 12 genów u chorych w stopniu II leczonych w ramach badania QUASAR wynosiła: 12% vs 18% vs 22%, odpowiednio w grupie niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka (17). Ten profil genowy wraz z cechą T i stanem MSI okazał się bardziej precyzyjnym narzędziem oceny rokowania niż klasyczne czynniki patomorfologiczne. Wartość profili genowych wymaga jednak walidacji w dużych grupach chorych.

Prognostycznym wskaźnikiem biochemicznym jest stężenie antygenu rakocynoembrionalnego (CEA) w okresie okołooperacyjnym. CEA przekraczające 5 mg/ml wskazuje na gorsze rokowanie, chociaż jego podwyższone miano nie jest wskazaniem do leczenia uzupełniającego (18).

**Czynnikiem determinującym rokowanie jest jakość leczenia chirurgicznego (doświadczenie chirurga) oraz dostęp do leczenia skojarzonego, co ma szczególne znaczenie w przypadku raka odbytnicy.** W badaniu *Medical Research Council (MRC) CR07* (n = 1350), częstość nawrotów miejscowych u chorych po prawidłowo przeprowadzonych zabiegach chirurgicznych poddanych przedoperacyjnej radioterapii była dziewięciokrotnie większa (1% vs 9%) w grupie, w której jakość chirurgii była niedostateczna (19). Jakość leczenia chirurgicznego jest przedmiotem oceny patologicznej. W nowotworach odbytnicy znaczenie prognostyczne ma całkowita odpowiedź patologiczną u chorych leczonych radioterapią lub radiochemioterapią przedoperacyjną oraz stan marginesów obwodowych (20, 21).

Do czynników prognostycznych związanych z chorem należy stan sprawności, choroby współistniejące, przede wszystkim cukrzyca. Najbardziej znaczącym czynnikiem rokowniczym u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego jest stopień sprawności.

Jedynym molekularnym wskaźnikiem predykcyjnym o potwierdzonej wartości jest stan genu *KRAS*. Jego mutacja, występująca u około 40% chorych na raka jelita grubego, świadczy o braku wrażliwości

na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi antagonistami receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGFR) (22). Obecne wskazania rejestracyjne wymagają potwierdzenia prawidłowej postaci genu WT *KRAS* (ang. *wild type*), przed planowanym leczeniem panitumumabem oraz cetuksymabem. Do innych wskaźników molekularnych o potencjalnej wartości predykcyjnej dla leczenia przeciwciałami anti-EGFR należą: *PTEN*, (*PTEN* – *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*), kinaza fosfatydyloinozytolu (*PIK3*) *NRAS*, *BRAF* (23, 24).

Klinicznym wskaźnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia przeciwciałami anti-EGFR są toksyczności skórne, których nasilenie koreluje z częstością odpowiedzi oraz wydłużeniem czasu przeżycia chorych. Jego słabością jest trudność obiektywnej oceny zmian skórnych, optymalny czas jej przeprowadzenia oraz brak możliwości prognozowania nasilenia powikłań skórnych przed leczeniem. Nieobecność powikłań skórnych nie zawsze świadczy o niepowodzeniu leczenia. Około 20-25% chorych bez zmian skórnych lub z wysypką o niewielkim nasileniu (w stopniu 1) odnosi z niego korzyści (25).

Próbą usystematyzowania wartości czynników prognostycznych i predykcyjnych są na przykład zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO – *American Society of Clinical Oncology*) oraz klasyfikacja proponowana przez *College of American Pathologist* (tab. 1).

## Rak okrężnicy: zasady leczenia

### Leczenie raka jelita grubego w stadium operacyjnym

Schemat leczenia wczesnego raka okrężnicy przedstawiono w tabeli 2. U chorych w stadium operacyjnym leczenie polega na resekcji części jelita z guzem i przynajmniej 5 cm marginesem oraz limfadenektomii obejmującej węzły chłonne do poziomu odejścia głównego naczynia tętniczego, a także węzły chłonne budzące podejrzenia obecności przerzutów. W przypadkach bardziej zaawansowanych obowiązują zasady resekcji blokowej. Dopuszczalną opcją leczenia chirurgicznego nowotworów zlokalizowanych lewostronnie jest resekcja laparoskopowa. Zabiegi chirurgiczne u chorych z niedrożnością mogą mieć charakter jedno- lub dwuetapowy. Procedury dwuetapowe polegają na wytworzeniu kolostomii z następową resekcją jelita lub zabiegu Hartmana, a następnie zamknięciu kolostomii i zespoleniu jelita. Niepełna kolektomia z zespoleniem esiczo-odbytniczym lub częściowa resekcja poprzedzona śródoperacyjnym *lavage* jelita stanowią zabiegi jednoetapowe (26).

**Po wyłącznym leczeniu chirurgicznym, u około 50% chorych w stadium operacyjnym dochodzi do nawrotu. Chemioterapia uzupełniająca zmniejsza ryzyko nawrotu w tej grupie o około 15% (27).** Wobec ograniczonej wartości czynników rokowniczych problemem pozostaje dobór chorych do leczenia uzupełniającego. Wyniki dużych badań randomizowanych

Tabela 1. Wskaźniki prognostyczne i predykcyjne wg zaleceń ASCO i *College of American Pathologist* w leczeniu raka jelita grubego.

Zalecenia ASCO	Klasyfikacja czynników prognostycznych wg <i>College of American Pathologist</i>
<p>Wskaźnik predykcyjny o dowiedzionej wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Stan <i>KRAS</i> – wskaźnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi antagonistami EGFR*</li> <li>– CEA – stężenie CEA &gt; 5 mg/ml prawdopodobnie wskazuje na niekorzystne rokowania, jednak wynik oznaczenia nie powinien wpływać na decyzje dotyczące leczenia uzupełniającego. Zalecane jest oznaczenie CEA podczas okresu obserwacji oraz monitorując odpowiedź na leczenie. W obu przypadkach izolowany wzrost CEA nie powinien być przyczyną rozpoczęcia/zmiany leczenia.</li> </ul>	<p>Kategoria I: Wskaźniki prognostyczne lub predykcyjne o udokumentowanej wartości, na podstawie dowodów z badań klinicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– TNM (pT i pN)</li> <li>– naciekanie naczyń krwionośnych i limfatycznych</li> <li>– dodatnie marginesy operacyjne</li> <li>– stężenie CEA w okresie okołoperacyjnym</li> <li>– stan <i>KRAS</i>**</li> </ul>
<p>Wskaźniki prognostyczne/predykcyjne o niepewnej lub niedowiedzonej wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– CA 19.9: oznaczenie niezalecane</li> <li>– Ploidia DNA i proliferacja w ocenie metodą cytometryczną (% komórek w fazie S)</li> <li>– p53</li> <li>– TS, DPD i TP</li> <li>– MSI/hMSH2 lub MLH1</li> <li>– 18q<sup>-</sup>/DCC</li> </ul>	<p>Kategoria II: Obiecujące wskaźniki prognostyczne lub predykcyjne, na podstawie dowodów z badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– stopień złośliwości histologicznej (G)</li> <li>– typ histologiczny guza</li> <li>– obraz histologiczny typowy dla nowotworów z niestabilnością satelitarną materiału genetycznego lub utrata heterozygotyczności w chromosomie 18q</li> <li>– stan marginesów radialnych</li> <li>– ypTNM</li> <li>– rodzaj naciekania nowotworu</li> </ul>

\*Na podstawie „The pathologist message”, strona internetowa *College of American Pathologist*: [www.cap.org](http://www.cap.org) (17.02.2009)

\*\*Na podstawie opinii ASCO (*ASCO Provisional Clinical Opinion*), strona [www.asco.org/pco/kras](http://www.asco.org/pco/kras).

Skróty: CEA – antygen karcynoembrionalny, TS – syntaza tymidyny, DPD – dehydrogenaza dihydropyrimidyny, TP – fosforylaza tymidyny, MSI/hMSH2 – geny naprawy DNA związane z niestabilnością mikrosatelitarną, 18q<sup>-</sup>/DCC – utrata heterozygotyczności w chromosomie 18q.

Tabela 2. Leczenie chorych na raka jelita grubego w stadium operacyjnym.

Stopień zaawansowania	Chirurgia	Chemioterapia uzupełniająca
0 (Tis N0 M0, T1 N0 M0)	Resekcja miejscowa lub polipektomia	Brak wskazań
I (T2 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Brak wskazań
II (T3 N0 M0, T4 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	U chorych z czynnikami ryzyka
III (każde T N1-2 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Schemat dwulekowy z oksaliplatyną (FOLFOX, FLOX) lub schematy oparte o 5-FU (zalecane wlewy ciągłe) bądź doustne fluoropirymidyny (kapecytabina)

oraz metaanalizy tych badań wskazują na znamienne korzyści z chemioterapii uzupełniającej u chorych w stopniu III oraz w stopniu II z kategorii wysokiego ryzyka nawrotu. **Tę grupę definiują następujące kryteria:**

- niski stopień zróżnicowania histologicznego (G3 i G4)
- guz T4
- naciekanie naczyń
- zabieg chirurgiczny z powodu niedrożności
- perforacja guza T3
- dodatnie lub niepewne marginesy
- ocena patologiczna mniej niż 12 węzłów chłonnych.

Stwierdzenie jakiegokolwiek z wymienionych czynników u chorych w stopniu II stanowi wskazanie do chemioterapii uzupełniającej.

**Schematy chemioterapii** stosowane w leczeniu uzupełniającym obejmują programy oparte wyłącznie na 5-fluorouracylu (5-FU) (zalecane podawanie we wlewach przedłużonych) i folinianie wapnia (CL) lub folinianie disodowym, kapecytabinę oraz programy z oksaliplatyną (FOLFOX4, FLOX). O ile doustne fluoropirymidyny (kapecytabina, tegafur/uracyl) wobec schematów opartych o sam 5-FU mają porównywalną skuteczność, w badaniu *Multicenter International Study of Oxaliplatin 5-fluorouracil, leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer* (MOSAIC) wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby po 5 latach (73,3% vs 67,4%) oraz czasu przeżycia ogólnego (78,5% vs 76%) u chorych w III stopniu zaawansowania leczonych FOLFOX 4 (28-30). Podobny zakres korzyści z leczenia oksaliplatyną obserwowano w badaniu *National Surgical Breast and Bowel Project* (NSABP) C-07, porównującym schemat FLOX (5-FU w szybkim wlewie w skojarzeniu z oksaliplatyną) wobec schematu Roswell Park (5-FU/folinian dwusodowy) (DFS po 3 latach: 76,5% vs 71,6%, odpowiednio w grupie leczonej FLOX i 5-FU/LV) (31). W leczeniu uzupełniającym dopuszcza się również stosowanie schematu XELOX, chociaż wyniki badania NO16968 (kapecytabina z oksaliplatyną wobec 5-FU/LV), w którym wykazano przewagę programu z oksaliplatyną (DFS po 5 latach: 68,4% vs 62,3%), jak dotąd ukazały się jedynie w postaci doniesienia zjazdowego (32). W badaniach *Pan European Trials In Adjuvant Colon Cancer* (PETACC)-3 oraz *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) 89803 nie potwierdzono przewagi leczenia uzupełniającego irynotekanem z 5-FU w porównaniu do schematów z samym 5-FU (33-35). S t o s o w a n i e

leków ukierunkowanych molekularnie (bewacyzumab i cetuksymab) dodanych do chemioterapii w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego, wobec negatywnych wyników badań randomizowanych, nie ma uzasadnienia. Wybór chemioterapii uzupełniającej powinien opierać się na analizie czynników ryzyka oraz spodziewanej toksyczności leczenia. Chorzy w wieku podeszłym odnoszą porównywalne korzyści z leczenia pooperacyjnego, jak chorzy młodszy, co dotyczy również stosowania programów z oksaliplatyną (36).

### **Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego**

Strategia leczenia choroby w stadium rozsiewu (pierwotnie lub w postaci nawrotu) zależy od stanu chorych, liczby zajętych narządów, lokalizacji przerzutów oraz ich resekcyjności, przebiegu choroby oraz obecności objawów.

Rozpoznanie nowotworu pierwotnie rozsianego, przy braku zagrożenia niedrożnością lub krwawieniem jest wskazaniem do zastosowania w pierwszej kolejności leczenia systemowego. Dla ustalenia planu leczenia i rokowania decydująca jest możliwość doszczętej resekcji przerzutów. U chorych kwalifikujących się do zabiegu metastazektomii, takie postępowanie daje szansę na wyleczenie lub wieloletnie przeżycie (OS po 5 latach około 25-30%) (37, 38).

Leczenie chirurgiczne powinno być rozważane w przypadku przerzutów ograniczonych do wątroby lub płuc. Ta grupa obejmuje trzy kategorie chorych:

1. Przerzuty pierwotnie resekcyjne.
2. Przerzuty pierwotnie nieresekcyjne, ale prawdopodobna jest ich doszczętna resekcja po leczeniu neoadiuwantowym.
3. Przerzuty nieresekcyjne np. z powodu lokalizacji lub wielkości zmian – w tym przypadku chemioterapia daje niewielkie lub żadne szanse przeprowadzenia doszczętej resekcji.

Największe oparcie w dowodach naukowych ma leczenie chirurgiczne chorych z przerzutami w wątrobie. Zalecane jest kojarzenie chirurgii z chemioterapią w okresie okołoperacyjnym. Większość autorów wskazuje na przewagę leczenia przedoperacyjnego (37, 38). Nawet w przypadku przerzutów pierwotnie re-

sekcyjnych (o czym decyduje ich liczba, lokalizacja i masa guza) u chorych z więcej niż jednym czynnikiem ryzyka (wielkość zmian > 5 cm, pierwotne rozpoznanie choroby uogólnionej, zajęcie węzłów chłonnych u chorych wcześniej leczonych radykalnie, podwyższone stężenie CEA) wydaje się być zasadne stosowanie chemioterapii neoadiuwantowej. W badaniu EORTC 40983/EPOC, chemioterapia w okresie okołoperacyjnym (FOLFOX: 3 miesiące przed zabiegiem i 3 miesiące po metastazektomii) wykazano wydłużenie DFS po 3 latach o 7-8% (39). Zalecanymi schematami chemioterapii są programy dwulekowe z 5-FU i oksaliplatyną, mniej danych dotyczy chemioterapii z irynotekaniem, która stanowi alternatywną opcję postępowania. Zasadą jest prowadzenie leczenia przedoperacyjnego przez możliwie krótki okres z uwagi na ryzyko uszkodzenia wątroby, a w konsekwencji wzrost częstości powikłań w okresie okołoperacyjnych. Typowe dla oksaliplatyny jest uszkodzenie naczyń krwionośnych, zwłaszcza zatok naczyńowych, rzadko występuje martwica krwotoczna zrazików oraz guzkowa hiperpazja regeneracyjna. Powikłania naczyniowe stanowią czynnik ryzyka krwawień podczas zabiegu.

U chorych leczonych irynotekaniem obserwowano tłuszczowe zapalenie wątroby (*steatohepatitis*), które zwiększa częstość zakażeń i niewydolności wątroby. Jednak wyniki badań klinicznych i obserwacyjnych potwierdzają bezpieczeństwo leczenia przedoperacyjnego. Pomimo większej częstości powikłań, nie obserwowano wzrostu umieralności u chorych poddanych chemioterapii neoadiuwantowej (39). Kojarzenie chemioterapii z lekami ukierunkowanymi molekularnie (przeciwciała monoklonalne antagonizujące EGFR) poprawia wskaźniki odpowiedzi i zwiększa szanse na przeprowadzenie doszczętej resekcji przerzutów. Pośrednie dowody na to pochodzą z badań randomizowanych prowadzonych u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (OPUS, CRYSTAL). U chorych leczonych cetuksymabem (z prawidłową postacią *KRAS*) częściej możliwe było przeprowadzenie resekcji R0 (1,5% vs 4,3% oraz 2,4% vs 4,7%, odpowiednio u chorych leczonych FOLFIRI samodzielnie lub w skojarzeniu z cetuksymabem i FOLFOX samodzielnie lub w skojarzeniu z cetuksymabem) (40, 41). Leczenie bewacyzumabem w niewielkim stopniu poprawia resekcyjność przerzutów (12,3% vs 11,5% w grupie ze zmianami ograniczonymi do wątroby) (42). Zachowanie odpowiedniego odstępu od zakończenia leczenia bewacyzumabem do zabiegu (przynajmniej 5 tygodni) nie wpływa znacząco na częstości krwawień podczas zabiegu i w okresie okołoperacyjnym. Stosowanie leków biologicznych wraz z chemioterapią zaleca się u chorych ze zmian pierwotnie nieresekcyjnych, u których prawdopodobne jest przeprowadzenie zabiegu resekcji przerzutów po zmniejszeniu

masy guza. Stosowanie trójlekowych schematów chemioterapii z oksaliplatyną i irynotekaniem (FOLFOXIRI) zwiększa częstość odpowiedzi, ale z powodu znacznej toksyczności może być stosowane w wyselekcjonowanych grupach chorych (43). Powodzenie resekcji przerzutów zależy od jej doszczętności. Dopuszcza się możliwość przeprowadzenia nawet bardzo rozległych resekcji wielogniskowych zmian, pod warunkiem pozostawienia przynajmniej 30% wątroby. Podobne zasady dotyczą leczenia chorych z resekcyjnymi przerzutami do płuc.

U pozostałych chorych, leczenie systemowe ma charakter paliatywny i umożliwia wydłużenie mediany przeżycia do około 12-24 miesięcy, wobec 6-miesięcy u chorych nieleczonych. Wybór strategii paliatywnego leczenia u chorych z przerzutami nieresekcyjnymi zależy od ich stanu ogólnego i stopnia sprawności, chorób towarzyszących, obecności objawów związanych z chorobą oraz jej dynamiki, spodziewanej toksyczności leczenia, a także prawdopodobnych możliwości zastosowania leczenia kolejnej linii. Mnogie przerzuty do narządów mięszowych, znaczna dynamika choroby albo obecność objawów u chorych w dobrym stanie ogólnym jest względnym wskazaniem do bardziej agresywnego leczenia programem dwulekowym, którego celem jest możliwe szybkie uzyskanie odpowiedzi. Schematy z irynotekaniem i oksaliplatyną mają porównywalną skuteczność, różnią się natomiast profilem działań niepożądanych (większa częstość neuropatii po oksaliplatynie, biegunek, innych powikłań ze strony układu pokarmowego, alopecji i neutropenii po irynotekanie) (44-49). **Najlepszy indeks terapeutyczny mają schematy chemioterapii, w których oksaliplatyna lub irynotekan kojarzone są z 5-FU podawanym we wlewach wydłużonych.** Alternatywnym partnerem dla oksaliplatyny i irynotekanu w programach dwulekowych jest kapecytabina. W skojarzeniu z oksaliplatyną (CAPOX) ma porównywalną skuteczność jak schemat FOLFOX, natomiast kapecytabina (w dawce 2000 mg/m<sup>2</sup>) z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup>) jest gorzej tolerowana (50, 51). W przypadku choroby o niewielkiej dynamice, bez objawów związanych z obecnością guza lub u chorych z niskim stopniem sprawności, można rozważyć rozpoczęcie leczenia od mniej obciążającej monoterapii 5-FU/kapecytabiną. Wyniki badań FOCUS i CAIRO świadczą o tym, że leczenie sekwencyjne, z 5-FU lub doustną fluoropirymidyną w 1. linii, a schematem z oksaliplatyną i irynotekaniem w leczeniu 2. linii, stanowi wartościową „defensywną” opcję postępowania. Pomimo mniejszej częstości odpowiedzi obiektywnych, krótszego czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), postępowanie takie nie ma znamiennego wpływu na przeżycia ogólne. Mniej chorych otrzymuje wówczas leczenie 2. i 3. linii i jest narażonych na toksyczności związane z leczeniem (52, 53).

U chorych, u których istnieją wskazania do leczenia drugiej linii (dobry stan sprawności, bez poważnych chorób współistniejących), po progresji po leczeniu schematem jednolekowym racjonalne jest stosowanie chemioterapii dwulekowej z oksaliplatyną lub irynotekaniem, natomiast po niepowodzeniu leczenia jednym z programów dwulekowych, można wykorzystać alternatywny schemat. Wyniki badania *Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie* (GERCOR) świadczą o tym, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie irynotekaniem po niepowodzeniu leczenia schematem opartym o oksaliplatynę jest mniejsze, a przeżycie wolne od progresji krótsze niż w przypadku odwrotnej sekwencji, co jednak nie ma wpływu na czas ogólnego przeżycia (46). Wartość schematów trójlekowych jest niejednoznaczna.

**Przedmiotem dyskusji jest optymalny czas trwania leczenia.** W praktyce, wydłużanie leczenia schematami z oksaliplatyną lub irynotekaniem ograniczają toksyczności. Leczenie podtrzymujące fluoropirydyną po uzyskaniu odpowiedzi na program dwulekowy wydłuża czas do progresji (54).

**W leczeniu paliatywnym nowotworów jelita grubego aktywne są leki o działaniu ukierunkowanym molekularnie:** przeciwciała monoklonalne antagonizujące receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – *epithelial growth factor receptor*): cetuksymab i panitumumab oraz bewacyzumab, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF). Skojarzenie bewacyzumabu z irynotekaniem i 5-FU w 1. linii leczenia wydłuża czas do progresji oraz czas ogólnego przeżycia odpowiednio o 5,4 i 5,3 miesiąca (55). W leczeniu 2. i 3. zakres korzyści z leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z programami chemioterapii opartymi o oksaliplatynę jest niewielki (56). Jego wykorzystanie ogranicza brak wskaźników predykcyjnych odpowiedzi. Leczenie bewacyzumabem związane jest z ryzykiem nadciśnienia, białkomoczu, krwawień, perforacji przewodu pokarmowego, zakrzepicy. Nie powiodły się próby kojarzenia chemioterapii dwulekowej, bewacyzumabu oraz jednego z przeciwciał anti-EGFR (cetuksymabu lub panitumumabu) oceniane w badaniach PACCE i CAIRO 2 (57, 58).

Leki anti-EGFR – cetuksymab i panitumumab, wykazują aktywność w monoterapii w leczeniu opornego na leczenie cytotoksyczne raka jelita grubego (59-61). Większą aktywność ma leczenie skojarzone. Cetuksymab lub panitumumab podawany wraz z dwulekowymi programami zawierającymi irynotekaniem lub oksaliplatynę wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji w leczeniu 1. i kolejnych linii. Tylko w jednym badaniu z cetuksymabem podawanym z chemioterapią wg schematu FOLFIRI udało się wykazać wydłużenie przeżycia ogólnego (41). Korzyści z leczenia ograniczone są do chorych z prawidłową postacią genu *KRAS*.

Negatywne wyniki badania MRC COIN i NORDIC VII z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o oksaliplatynę wobec samej chemioterapii w leczeniu 1. linii, prowadzonego w wyselekcjonowanej na podstawie stanu *KRAS* populacji, świadczą o potrzebie zdefiniowania optymalnego schematu leczenia z udziałem tego leku oraz potwierdzają wagę podawania chemioterapii o odpowiedniej intensywności dawki. Prawdopodobną przyczyną niepowodzenia badania MRC COIN było stosowanie u ponad połowy chorych gorzej tolerowanego schematu CAPOX i konieczność obniżenia dawki z powodu powikłań leczenia w tej grupie (62).

## Rak odbytnicy: zasady leczenia

### Leczenie wczesnego raka odbytnicy

Celem leczenia raka odbytnicy jest zminimalizowanie ryzyka nawrotu oraz zachowanie zwieraczy. Standardową metodą leczenia chirurgicznego raka odbytnicy jest całkowite wycięcie mezorektum (ang. *Total mesorectal excision* – TME) albo wycięcie miejscowe (z dostępu przez odbyt z dostępu tylnego albo drogą endoskopową (ang. *Endoscopic microdissection* – TEM)). Ograniczone zabiegi chirurgiczne można rozważać u chorych z guzami zlokalizowanymi w dolnym odcinku odbytnicy, wielkości T1, z kategorii dobrego rokowania. W przypadku stwierdzenia cechy pT2, dodatnich marginesów lub czynników ryzyka nawrotu, należy przeprowadzić zabieg resekcji przedniej lub amputacji brzuszno-kroczonej.

**Samodzielne leczenie operacyjne jest zalecane wyłącznie u chorych z nowotworem we wczesnym zaawansowaniu (T1-2, niektóre przypadki T3, N0).** Większe zaawansowanie miejscowe guzów zlokalizowanych poniżej załamka otrzewnej: cecha T3-T3b w badaniu rezonansem magnetycznym (MR) oraz niektóre przypadki T4 (naciek ograniczony do pochwy lub otrzewnej, N0), stanowi wskazanie do radio- lub radiochemioterapii przedoperacyjnej, która zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego. Prosty i dobrze tolerowanym schematem napromieniania jest podanie 25 Gy w 5 frakcjach po 5 Gy. Porównywalną skuteczność ma wydłużona radioterapia (46-59 Gy we frakcjach 1,8-2 Gy) samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią z 5-FU (63-66).

U chorych z guzami pierwotnie nieoperacyjnymi (T2 i 3cm+, T4, cTxN+) zaleca się stosowanie wydłużonej chemioradioterapii z następowym zabiegiem chirurgicznym około 6-8 tygodni po leczeniu. Alternatywnym dla 5-FU cytostatykiem w leczeniu skojarzonym jest kapecytabina. Wyniki badania ACCORD 12/0405, Prodiges 2 i STAR nie potwierdziły większej skuteczności chemioradioterapii z oksaliplatyną (67).

Pooperacyjna chemioradioterapia powinna być stosowana u chorych niepoddanych leczeniu przedoperacyjnemu z przerzutami do węzłów chłonnych, dodatnimi marginesami chirurgicznymi, perforacją w obszarze

guza oraz innymi cechami świadczącymi o podwyższonym ryzyku nawrotu. Radio- lub radiochemioterapia przedoperacyjna ma większą wartość niż pooperacyjna. Wskazania do napromieniania nie dotyczą guzów zlokalizowanych poniżej załamka otrzewnej.

Wobec braku dowodów z badań randomizowanych niejasne pozostaje miejsce chemioterapii uzupełniającej w leczeniu chorych na raka odbytnicy oraz wskazania do leczenia.

### **Leczenie zaawansowanego raka odbytnicy**

**W leczeniu nawrotów miejscowych postępowaniem z wyboru jest radioterapia u chorych wcześniej nienapromienianych. U chorych z pierwotnie rozpoznaniem uogólnionym rakiem odbytnicy lub w rozsiewie do narządów odległych, zasadniczą metodą leczenia jest chemioterapia.** Strategia postępowania zależy w tym przypadku od obrazu klinicznego. Leczenie miejscowe jest wykorzystywane, aby złagodzić objawy związane z guzem. Zasady paliatywnej chemioterapii rozsianego raka odbytnicy są takie same jak w leczeniu raka okrężnicy.

### **Obserwacja chorych po leczeniu**

U około 30-50% leczonych radykalnie z powodu operacyjnego raka jelita grubego dochodzi do nawrotu. Większość nawrotów (około 80%) występuje w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu. Ponieważ wczesne rozpoznanie rozsiewu może wpływać na losy chorych, co dotyczy przede wszystkim izolowanych, resekcyjnych przerzutów, w ciągu pierwszych 3 lat obserwacji chorych leczonych pierwotnie radykalnie zaleca się wykonywanie regularnych badań kontrolnych. Proponowany schemat kontroli w tym okresie obejmuje: badanie fizy-

kalne i oznaczenia CEA w odstępach 3-miesięcznych, badanie komputerową tomografią (KT) jamy brzusznej (rezonansem magnetycznym miednicy chorych na raka odbytnicy), KT klatki piersiowej co 6-12 miesięcy oraz kolonoskopię w 1. roku po leczeniu (68). W 4. i 5. roku po leczeniu radykalnym, badanie fizykalne oraz oznaczenia CEA należy przeprowadzać w odstępach 6-12 miesięcznych, a kolonoskopię co 3-5 lat (5).

### **PODSUMOWANIE**

Pomimo postępu, jaki dokonał się w leczeniu raka jelita grubego, jego wyniki są nadal niezadowolające. Uzupełniająca chemioterapia obniża ryzyko nawrotu u chorych na raka okrężnicy w stopniu III oraz niektórych chorych w stopniu II. Wobec relatywnie niskiej skuteczności systemowego leczenia pooperacyjnego, potrzebne są wiarygodne wskaźniki prognostyczne i predykcyjne umożliwiające dobór chorych do leczenia oraz wybór optymalnego schematu terapii. Wyniki badań klinicznych potwierdzają większą skuteczność programów z oksaliplatyną w porównaniu do schematów opartych o 5-FU/doustne fluoropirymidyny. W leczeniu radykalnym raka odbytnicy kluczową rolę ma leczenie skojarzone: optymalny zabieg chirurgiczny (TME) w skojarzeniu z radio- lub radiochemioterapią przedoperacyjną.

Szansę na wyleczenie lub długotrwałe przeżycie u wybranych chorych w stadium rozsiewu daje doszczętna metastazektomia poprzedzona chemioterapią stosowaną samodzielnie lub wraz z lekami biologicznymi. Możliwości systemowego leczenia zwiększyły leki ukierunkowane molekularnie. Ich wykorzystanie ogranicza brak lub niedostateczną wartość wskaźników predykcyjnych. Wybór strategii paliatywnego leczenia powinien być oparty o możliwości efektywnego leczenia kolejnych linii, stan chorych, a przede wszystkim o profil toksyczności stosowanych leków.

### **PIŚMIENNICTWO**

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; Warszawa 2006.
2. WCRF-AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR 2007.
3. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD001216 Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Haemoccult.
4. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al.: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale – update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 124: 544-560.
5. Labianca R, Nordlinger B, Berenta GD et al.: Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (suppl 5): v70-v77.
6. Nowacki M et al.: Rak jelita grubego. [W:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Krzakowski M. (red.) Warszawa 2009; 423-428.
7. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE et al.: The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. Cancer 2006; 107: 28-36.
8. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al.: Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 991-1004.
9. Asano TK, McLeod RS: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. Dis Colon Rectum 2004; 47: 665-673.
10. von Roon AC, Reese G, Teare J et al.: The risk of cancer in patients with Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2007; 50: 839-855.
11. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001; 48: 526-535.
12. Berrino F, De Angelis R, Sant M et al.: Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. Lancet Oncol 2007; 8: 773-783.
13. Zlobec I, Lugli A: Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. J Clin Pathol 2008; 61: 561-569.
14. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al.: Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003; 349: 247-257.
15. Sargent D, Marsoni S, Thibodeau SN et al.: Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC). A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. Proc ASCO 2008; 26: 4008.

16. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC et al.: Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1814-1821.
17. Kerr D, Gray R, Quirke P et al.: A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 2009; ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), abstrakt 4000.
18. Locker GY, Hamilton S, Harris J et al.: ASCO update recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-5327.
19. Quirke P, Sebag-Montefiore D, Steele R et al.: Local recurrence after rectal cancer resection is strongly related to the plane of surgical dissection and is further reduced by preoperative short course radiotherapy: Preliminary results of the MRC CR07 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 149 (abstrakt 3512).
20. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E et al.: Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1729-1734.
21. Iris D, Nagtegaal, Phil Quirke: What Is the Role for the Circumferential Margin in the Modern Treatment of Rectal Cancer? *J Clin Oncol* 2008; 24: 303-312.
22. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al.: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-1634.
23. Kohne C, Rougier P, Stroh C: Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *Gastrointestinal Cancer Symposium 2010 (Abstrakt 406)*.
24. Tol J, Koopman M, Cats A et al.: BRAF mutation is associated with decreased outcome in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy and bevacizumab with or without cetuximab. *ECCO/ESMO Congress 2009. Eur J Cancer* 2009; 7, 321 (Abstract O-6002).
25. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S et al.: Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4914-4921.
26. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. The SCOTIA Study Group. *Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis. Br J Surg* 1995; 82: 1622-1627.
27. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al.: Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-1806.
28. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al.: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351.
29. Andre T, Boni C, Navarro M et al.: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
30. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704.
31. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP et al.: A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc ASCO* 2005; 23: 16.
32. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al.: First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). *Proc ESMO. European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7 (3): 4 (Abstr 5LBA).
33. Saltz L, Niedzwiecki D, Hollis D et al.: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *Proc ASCO* 2004; 22: 245.
34. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al.: Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC 3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117-3125.
35. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al.: A phase III randomized trial of LV5FU2 + irinotecan versus 5LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD 9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674-680.
36. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H et al.: Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4085-4091.
37. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al.: European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985-992.
38. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al.: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037-2045.
39. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al.: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.
40. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al.: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
41. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al.: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
42. Cassidy J, Cunningham D, Berry SR et al.: Surgery with curative intent in patients treated with first line chemotherapy + bevacizumab for metastatic colorectal cancer: First BEAT and BO16966. *J Clin Oncol* 2007; 26 (abstrakt 4022).
43. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al.: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676.
44. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al.: 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.
45. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al.: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
46. Tournigand C, Andre T, Achille E et al.: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
47. Grothey A, Sargent D, Goldberg R, Schmoll HJ: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214.
48. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al.: Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Brit J Cancer* 2004; 90: 1190-1197.
49. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E et al.: Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407-1412.
50. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S et al.: Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4217-4223.



51. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779-4786.
52. Seymour M, Maughan T, Ledermann J et al.: Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143-152.
53. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al.: Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135-142.
54. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G et al.: Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727-5733.
55. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
56. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544.
57. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al.: A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (5): 672-680.
58. To J, Koopman M, Cats A: Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360 (6): 563-572.
59. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345.
60. Jonker D, O'Callaghan C, Karapetis C et al.: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048.
61. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al.: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664.
62. Maughan TS, Adams R, Smith CG et al.: Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s, (suppl; abstr 3502).
63. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al.: Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644-5650.
64. Bosset JF, Collette L, Calais G et al.: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
65. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al.: Longterm results of randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223.
66. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al.: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-T4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625.
67. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al.: Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: Results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1638-1644.
68. Tsikitis VL, Malireddy K, Gree EA et al.: Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3671-3676.

otrzymano/received: 21.12.2010  
zaakceptowano/accepted: 10.01.2011

Adres/address:  
\*Aleksandra Łacko  
Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław  
tel./fax: (71) 361-91-11  
e-mail: olalacko@wp.pl