

Krzysztof Adamowicz¹, Marzena Welnicka-Jaśkiewicz²

¹Oddział Onkologii Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku

²Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Dyskusja nad zastosowaniem bevacyzumabu w pierwszym rzucie terapii paliatywnej u chorych na raka jelita grubego z przerzutami ograniczonymi do wątroby

Discussion on the use of bevacizumab as first line palliative therapy in patients with colorectal cancer with metastases limited to the liver

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Krzysztof Adamowicz
Wojewódzkie Centrum Onkologii
w Gdańsku
e-mail: krzys.adamowicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej diagnozowanym rakiem na świecie (z wyłączeniem raków skóry). Na całym świecie rak jelita grubego odpowiada za ponad 600 tysięcy zgonów rocznie i pozostaje znaczącym problemem zdrowia publicznego. W ostatnich latach w nowotworze tym osiągnięto zmniejszenie umieralności, co przypisuje się wprowadzeniu badań przesiewowych i większej skuteczności leczenia. Współczesne schematy leczenia wykazują coraz większą efektywność i przyczyniają się do znaczącej poprawy przeżycia. Strategie leczenia raka jelita grubego są jednak różnorodne, często wykorzystują chemioterapię w połączeniu z terapiami celowanymi (biologicznymi). Bevacyzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się selektywnie z ludzkim czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyniowego. Wszystkie decyzje dotyczące leczenia przerzutów raka jelita grubego do wątroby należy podejmować na podstawie odpowiednich rozważań interdyscyplinarnych.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, chemioterapia, bevacyzumab

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed cancer in the world (excluding non-melanoma skin cancers). Worldwide, CRC is responsible for over 600,000 deaths annually and remains a significant public health concern. Because of therapeutic advancements over the past two decades, patients with metastatic CRC are living longer with an improved quality of life. Cytotoxic treatment regimens have demonstrated greater efficacy and contributed to a significant improvement in survival. Strategies for treating CRC are varied, but often use chemotherapy in combination with targeted therapies (biological). Bevacizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that selectively binds to human vascular endothelial growth factor. It is crucial that all treatment decisions for systemic colorectal liver metastases should be derived based on appropriate multidisciplinary considerations.

Key words: colorectal cancer, chemotherapy, bevacizumab

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 6: 330–335

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 6, 330–335
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak jelita grubego stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie, jest drugim pod względem zachorowalności nowotworem zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. Co roku na świecie notuje się około 600 tysięcy zgonów spowodowanych tą chorobą [1]. W Polsce rocznie stwierdza się około 8000 zachorowań u mężczyzn i ponad 6500 u kobiet [2]. W ostatniej dekadzie mediana czasu przeżycia chorych uczestniczących w badaniach klinicznych III fazy z rozpoznaniem uogólnionego raka jelita grubego wzrosła z 12 miesięcy do ponad 20 miesięcy [3, 4]. Mimo że rokowanie u pacjentów z rakiem jelita grubego w IV stopniu zaawansowania ostatnio wyraźnie się poprawia, to nadal pozostaje niekorzystne, niezależnie od doskonalenia technik chirurgicznych oraz stałego postępu w dziedzinie radio- i chemioterapii.

Przeżycie 5-letnie zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby. Jego wskaźnik osiąga wartość powyżej 90% u chorych w I stopniu zaawansowania, zaś u chorych z przerzutami odległymi wynosi poniżej 30%, przy czym rokowanie jest szczególnie złe w przypadku braku możliwości operacyjnego leczenia przerzutów [5, 6]. Najczęstszą narządową lokalizacją przerzutów jest wątroba. Zmiany w tym narządzie stwierdza się u blisko 60% chorych na raka jelita grubego [5]. Dodatkowo wykazano, że u około 25% chorych jest to jedyne miejsce ich lokalizacji. U 15–25% chorych występują synchroniczne przerzuty do wątroby, z czego u 80–90% są one pierwotnie nieoperacyjne [6, 7], ale częściej rozwijają się metachronicznie, już po zakończeniu radykalnego leczenia miejscowego. Wskaźnik 5-letniego przeżycia po resekcji przerzutów z wątroby wynosi ponad 30%, co świadczy o skuteczności ich operacyjnego leczenia [7–9]. Ważnym elementem pozostaje właściwa kwalifikacja do leczenia operacyjnego zmian przerzutowych w wątrobie. Zgodnie z nową definicją resekcyjności należy zapewnić przede wszystkim resekcję typu R0 (ujemne marginesy), ale także pozostawić 2 sąsiadujące segmenty wątroby i odpowiednią objętość (> 20%) jej czynnego miąższu [10].

Podstawowym celem systemowej terapii u chorych z pierwotnie nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby jest doprowadzenie do ich radykalnego usunięcia, ale także, jeśli to możliwe, zmniejszenie ich objętości prowadzące do wydłużenia czasu przeżycia przy zachowaniu jego dobrej jakości [11]. Dodatkową zaletą zastosowania przedoperacyjnej terapii systemowej jest także możliwość oceny chemiowrażliwości, a wykazano, że odpowiedź na leczenie stanowi korzystny czynnik rokowniczy [szczególnie, gdy uzyskano całkowitą remisję patologiczną (pCR, *pathologic complete remission*)], podczas gdy progresja w trakcie leczenia systemowego pozwala na uniknięcie zbędnego i obciążającego leczenia

miejscowego. Jednak przedoperacyjna terapia niesie za sobą kilka zagrożeń. Najistotniejszymi z nich są: opóźnienie właściwego leczenia u chorych z nowotworem opornym na chemioterapię, możliwość toksycznego uszkodzenia wątroby, ale przede wszystkim przeoczenie właściwego momentu zabiegu operacyjnego (*window of opportunity*). Osiągnięcie całkowitej remisji utrudnia określenie zasięgu choroby i wykonanie właściwej resekcji zmian przerzutowych, a nierzadko w ogóle uniemożliwia znalezienie ognisk przerzutowych. Dodatkowo należy podkreślić wpływ zastosowanej chemioterapii przedoperacyjnej na częstość występowania powikłań pooperacyjnych, które przekładają się na przeżycia w tej grupie chorych. Wszystkie te elementy prowadzą do konieczności podejmowania decyzji w wielodyscyplinarnych zespołach. Odrębnym zagadnieniem jest niejednoznaczna rola terapii biologicznych w przedoperacyjnym leczeniu przerzutów raka jelita grubego. Niniejsza praca dotyczy wyłącznie udziału bewacyzumabu w leczeniu przerzutów do wątroby.

Omówienie

W ciągu ostatnich 20 lat dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych substancji czynnych leczenie uogólnionego raka jelita grubego zmieniło się diametralnie. W większości przeprowadzonych badań klinicznych wykazano, że długotrwały (ciągły) wlew fluorouracylu (FU) wraz z biomodulacją folinianem wapniowym (LV) jest korzystniejszym sposobem leczenia w porównaniu z FU podawanym w bolusie [12]. W pierwszych latach XXI wieku opublikowano wiele badań III fazy, w których wykazano, że kombinacja schematów z udziałem irynotekanu lub oksaliplatyny w połączeniu z FU/LV była skuteczniejsza od FU/LV podawanego samodzielnie [13–17]. Wprowadzenie tych leków pozwoliło uzyskać dłuższe przeżycia wolne od progresji (PFS, *progression free survival*) i przeżycia całkowite (OS *overall survival*). Dzięki temu mediana OS wzrosła do 20 miesięcy [18]. Lepsze zrozumienie biologii raka jelita grubego doprowadziło także do rozwoju terapii ukierunkowanych biologicznie, w których przede wszystkim wykorzystano dwa różne molekularne mechanizmy: hamowania angiogenezy poprzez wpływ na czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) (bewacyzumab) oraz receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) (cetuxymab, panitumumab).

Najbardziej wiarygodnym porównaniem pomiędzy zoptymalizowanymi schematami zawierającymi oksaliplatynę lub irynotekan wydaje się badanie przeprowadzone przez Tourniganda i wsp. [18]. W tym stosunkowo niewielkim badaniu obejmującym 220 chorych poddanych leczeniu z powodu zaawansowanego raka

jelita grubego zastosowano losowo schemat FOLFOX6 lub FOLFIRI. Wykazano, że wszystkie oceniane parametry skuteczności, takie jak odsetek odpowiedzi (RR, *response rate*), PFS i OS, nie różniły się istotnie. Wyniki te zostały także potwierdzone przez podobne, ale nieco większe badanie III fazy [19]. Wydaje się zatem, że głównym czynnikiem decydującym o wyborze schematu leczenia pierwszej linii powinna być różnica w oczekiwanych działaniach niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.

Ze względu na udowodnioną aktywność obu tych leków w terapii pierwszego rzutu są one stosowane również w leczeniu u chorych z pierwotnie nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby, jednak badań adresowanych wyłącznie do tej grupy chorych jest zdecydowanie mniej. W badaniu przeprowadzonym przez *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) [20] oceniono 44 pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutami w wątrobie leczonych schematem FOLFOX4. U 25 chorych (60%) zaobserwowano częściową regresję, a 17 z nich po 6-miesięcznej chemioterapii poddano resekcji zmian przerzutowych. Niestety w trakcie blisko 2-letniej obserwacji u 11 z operowanych chorych stwierdzono nawrót choroby, a mediana przeżycia wyniosła 26 miesięcy. Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Pozzo i wsp. [21] stwierdzono, że neoadiuwantowa terapia irynotekaniem w połączeniu z FU/LV umożliwiła wykonanie resekcji u 33% pacjentów z początkowo nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby. Ten sam autor w swojej późniejszej publikacji podkreśla korzyści płynące z zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii u chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby dla pacjentów niekwalifikujących się pierwotnie do zabiegu z powodu niekorzystnej lokalizacji, rozmiaru i liczby przerzutów oraz niewystarczających rezerw wątroby lub chorób zewnątrzwątrobowych [22]. Celem chemioterapii indukcyjnej przed częściową hepatektomią u pacjentów z przerzutami do wątroby powinno być jednak wydłużenie czasu wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*), a nie tylko uzyskanie potencjalnej resekcyjności [23]. Metaanaliza 23 badań, w tym jednego randomizowanego badania III fazy, trzech badań II fazy oraz 19 badań obserwacyjnych, obejmujących łącznie 3278 pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby i leczonych różnymi schematami chemioterapii, wykazała możliwość osiągnięcia pCR zaledwie u 9% chorych (zakres 2–24%) oraz częściowej remisji patologicznej u 36% (zakres 20–60%). Mediana DFS wyniosła 21 miesięcy (zakres 11–40), a mediana OS — 46 miesięcy (zakres 20–67) [23].

Dodatkowym problemem w ocenie resekcyjności zmian w wątrobie pozostają obrazowe kryteria wykorzystywane do oceny odpowiedzi na leczenie. Standardowe kryteria oceny odpowiedzi (RECIST) zostały opracowane dla chemioterapii, a ich wartość może być ograniczona w ocenie odpowiedzi na leki biologiczne,

takie jak bewacyzumab [24]. Z kolei osiągnięcie pCR po przedoperacyjnej chemioterapii wydaje się istotnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do całkowitego przeżycia [25]. Na podstawie retrospektywnej analizy przeprowadzonej wśród 305 chorych poddanych przedoperacyjnej chemioterapii irynotekaniem lub oksaliplatiną i po resekcji zmian przerzutowych z wątroby, skumulowane całkowite 5-letnie przeżycie dla chorych, którzy osiągnęli pCR (do 1% komórek nowotworowych), większą odpowiedź patologiczną (1–49% przetrwałych komórek nowotworowych) i mniejszą odpowiedź patologiczną (> 50% komórek nowotworowych), wyniosło odpowiednio: 75%, 56% i 33%. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że tylko ujemny stan marginesu chirurgicznego ($p = 0,05$) oraz uzyskanie patologicznej odpowiedzi ($p = 0,034$) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi przeżycia. Z kolei wieloczynnikowa analiza czynników prognostycznych wykazała, że stężenie antygenu CEA, wielkość guza oraz chemioterapia z udziałem oksaliplatiną i bewacyzumabu były niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla patologicznej odpowiedzi.

Nadal jednak niezadowolające wyniki leczenia skłoniły do poszukiwań nowych strategii. Bewacyzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się selektywnie z ludzkim VEGF. Jednym z pierwszych badań z zastosowaniem bewacyzumabu było badanie porównujące chemioterapię z irynotekaniem (IFL) z bewacyzumabem lub bez niego [26, 27]. Dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii pozwoliło na zwiększenie RR (45% vs. 35%, $p < 0,05$), zwiększenie mediany PFS o 4,4 miesiąca (10,6 vs. 6,2 miesiąca, $p < 0,001$), a mediany OS o 4,7 miesiąca (20,3 vs. 15,6 miesiąca, $p < 0,001$) [26]. Na podstawie tych wyników bewacyzumab został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Kolejna analiza tego badania wykazała dodatkowo, że korzyści dołączenia bewacyzumabu do chemioterapii są niezależne od mutacji w genie *KRAS*, jednak są one nieco większe, szczególnie w odniesieniu do OS, u chorych bez mutacji *KRAS* [27]. Niestety schemat, jaki zastosowano w tym badaniu, nie jest uważany za optymalny.

Interesujące są również wyniki stosunkowo niewielkiego badania obejmującego 209 pacjentów, którzy poza standardową chemioterapią FU/LV otrzymali w sposób losowy bewacyzumab lub placebo. Mediana OS w obu ramionach badania była podobna, ale zarówno PFS, jak i RR były znamienne lepsze w grupie chorych leczonych bewacyzumabem [28]. Dodanie bewacyzumabu do FU/LV (bez irynotekanu lub oksaliplatiną) może być interesującą opcją dla pacjentów, którzy nie tolerują lub nie kwalifikują się do bardziej intensywnej chemioterapii. Połączona analiza trzech randomizowanych badań ($n = 500$) z bewacyzumabem dodanym do

FU/LV wykazała wydłużenie OS i PFS odpowiednio o 3,3 i 3,2 miesiąca w porównaniu z grupami kontrolnymi (FU/LV lub IFL) [29].

Analiza wyników badania II fazy TREE wskazuje, że dodanie bewacyzumabu zwiększa skuteczność chemioterapii z użyciem oksaliplatin w pierwszej linii leczenia [30]. Duże badanie III fazy z randomizacją i kontrolowane placebo potwierdziło, że dodanie bewacyzumabu do schematów XELOX lub FOLFOX zwiększa PFS w terapii pierwszego rzutu uogólnionego raka jelita grubego [31]. Nie wykazano jednak znamienych korzyści pod względem OS.

Należy jednak zwrócić uwagę, że badania kliniczne oceniające wpływ bewacyzumabu obejmowały różne schematy chemioterapii z rozbieżnymi ich wynikami. W ich metaanalizie zestawiono wyniki 6 badań o łącznej liczbie pacjentów wynoszącej 3060 [32]. Potwierdzono korzyści z zastosowania bewacyzumabu zarówno dla OS, jak i PFS [odpowiednio współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) = 0,84; 95-procentowy przedział ufności (95% CI, *confidence interval*): 0,77–0,91; $p < 0,00001$ i HR = 0,72; 95% CI: 0,66–0,78; $p < 0,00001$]. Jednak zmienność wyników poszczególnych badań była bardzo znaczna, a przewaga pod względem OS z dodania bewacyzumabu do chemioterapii ograniczała się do schematów opartych na irynotekanie. Większą toksyczność bewacyzumabu (nadciśnienie tętnicze, krwawienia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i białkomocz) obserwowano konsekwentnie dla różnych schematów chemioterapii. Te objawy niepożądane prowadziły do istotnego zwiększenia przerw w leczeniu (HR = 1,47, $p = 0,0004$).

Bewacyzumab w skojarzeniu z oksaliplatiną był również badany w drugim rzucie leczenia uogólnionego raka jelita grubego. W badaniu *Eastern Cooperative Oncology Group* (E3200) stosowano schemat FOLFOX4 z bewacyzumabem (10 mg/kg) u pacjentów, u których wcześniejsza terapia oparta na irynotekanie zakończyła się niepowodzeniem. W grupie chorych leczonych FOLFOX4/bewacyzumab uzyskano znaczne zwiększenie mediany PFS (7,2 vs. 4,8 miesiąca, $p < 0,0001$) oraz mediany OS (12,9 vs. 10,8 miesiąca, $p < 0,002$) w porównaniu z samym FOLFOX4 [33]. To badanie zawierało także trzecie ramię, w którym stosowano monoterapię bewacyzumabem, ale PFS w tym ramieniu był krótszy niż w ramieniu z FOLFOX4 i wynosił odpowiednio 2,7 i 4,8 miesiąca, $p < 0,001$. Opierając się na tych danych potwierdzających korzyści wynikające z połączenia bewacyzumabu z konwencjonalną chemioterapią, bewacyzumab w skojarzeniu z dożylną terapią FU i oksaliplatiną otrzymał pozytywną rekomendację *US Food and Drug Administration* (FDA) do stosowania w drugim rzucie raka jelita grubego.

Aby ocenić skuteczność i toksyczność leczenia bewacyzumabem w pierwszej linii, dokonano także zbiorczej

oceny siedmiu badań [34]. Analizą objęto 3763 pacjentów (1773 poddanych wyłącznie chemioterapii oraz 1990 pacjentów, u których zastosowano również bewacyzumab). Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem OS (HR = 0,80; 95% CI: 0,71–0,90) oraz PFS (HR = 0,57; 95% CI: 0,46–0,71). Wpływ bewacyzumabu na PFS i OS był widoczny bez względu na rodzaj chemioterapii (oksalipiatyna vs. irynotekan), zasięg choroby (tylko przerzuty do wątroby, rozległa choroba), wiek (< 65 , ≥ 65 lat), stan sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0, ≥ 1), stan *KRAS*. Częstość występowania powikłań \geq stopnia G3 (nadciśnienie, białkomocz, krwawienie, powikłania gojenia się ran, perforacje przewodu pokarmowego i zaburzeń zakrzepowo-zatorowych) była znamienne wyższa w grupie leczonej bewacyzumabem [34], co potwierdziło wcześniejsze obserwacje.

Udowodniono skuteczność schematu CAPOX (kapecytabina i oksaliplatin) z udziałem bewacyzumabu u pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby [35]. W tym przypadku brak możliwości resekcji definiowano jako: więcej niż 4 przerzuty do wątroby, średnica zmian ponad 5 cm, nieprawdopodobna resekcja R0 w opinii chirurga, niezdolność do utrzymania funkcji lub ukrwienia wątroby po hepatektomii, obecność pierwotnego guza jelita. Po wstępnej chemioterapii CAPOX z bewacyzumabem w grupie 46 chorych RR wyniósł 78% (95% CI: 63–89%), co pozwoliło na uzyskanie resekcyjności u 40% pacjentów z początkowo nieoperacyjnymi zmianami. Nie obserwowano także powikłań G3–G4.

Podjęmowano również próby oceny bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia bewacyzumabu ze schematami opartymi na oksaliplatinie w chemioterapii przedoperacyjnej u chorych z przerzutami raka jelita grubego ograniczonymi wyłącznie do wątroby. U 51 pacjentów z histologicznie udokumentowanym rakiem jelita grubego i przerzutami do wątroby zastosowano leczenie oparte na oksaliplatinie z bewacyzumabem. Całkowitą odpowiedź obrazową uzyskano u 7 (14%) chorych, częściową odpowiedź u 29 (57%) i stabilizację w 6 przypadkach (12%). Kontrolę choroby uzyskano u 42 pacjentów (82%). Resekcję przerzutów przeprowadzono w 37 (73%) przypadkach. Średni PFS był znacząco dłuższy u pacjentów, którzy przeszli resekcję zmian przerzutowych ($p < 0,001$). Autorzy podsumowali wyniki stwierdzeniem, że bewacyzumab w połączeniu ze schematami chemioterapii opartymi na oksaliplatinie jest bezpieczną i skuteczną formą leczenia przedoperacyjnego u pacjentów z początkowo nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby. Istotnym ograniczeniem tego badania jest jednak brak ramienia z chemioterapią zastosowaną bez bewacyzumabu oraz brak analizy OS. Podobne wady posiada także badanie z *McGill University Health Center*, w którym przeanalizowano

toksyczność chemioterapii przedoperacyjnej z udziałem bewacyzumabu u 35 chorych [36]. Przedstawione dane potwierdzają względne bezpieczeństwo takiej chemioterapii w okresie okołoperacyjnym — nie stwierdzono zwiększenia częstości powikłań okołoperacyjnych w porównaniu z danymi opublikowanymi wcześniej.

Resekcja przerzutów może pozwolić na osiągnięcie długotrwałych przeżyć w tej grupie chorych. Dodatkowo u niektórych chorych stosowano również chemioterapię uzupełniającą po resekcji zmian przerzutowych z wątroby [37]. Największym jednak problemem w terapii z zastosowaniem bewacyzumabu jest brak czynników predykcyjnych umożliwiających właściwą selekcję chorych [38].

U chorych z przerzutami ograniczonymi do wątroby podejmowano także próby zastosowania schematów wykorzystujących oba cytostatyki równocześnie (irinotecan i oksaliplatyna). Udowodniono, że schemat FOLFOXIRI pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi radiologicznych i histopatologicznych [39], a dołączenie bewacyzumabu dodatkowo poprawia odpowiedź patologiczną i zwiększa odsetek martwicy w obrębie przerzutów raka jelita grubego do wątroby [40]. W tym celu dokonano analizy próbek tkankowych 18 pacjentów leczonych FOLFOXIRI/XELOXIRI i 24 pacjentów leczonych FOLFOXIRI z bewacyzumabem poddanych resekcji zmian wtórnych z wątroby. Odpowiedź uzyskano u 63% pacjentów leczonych z użyciem bewacyzumabu i u 28% pacjentów leczonych tylko chemioterapią ($p = 0,033$). Martwicę $\geq 50\%$ stwierdzono, odpowiednio, u 52% i 13% ($p = 0,017$). Częstość występowania toksyczności wątrobowej nie była znacząco zwiększona u pacjentów leczonych FOLFOXIRI w połączeniu bewacyzumabem. Wyniki te sugerują, że u wybranej grupy chorych można by zastosować bardziej agresywne leczenie bez zwiększenia toksyczności wątrobowej. Również zaprezentowane na konferencji *American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2013* wyniki badania TRIBE potwierdzają, że schemat FOLFOXIRI/bewacyzumab okazał się potencjalnie skuteczniejszy od schematu FOLFIR/bewacyzumab w leczeniu I rzutu uogólnionego raka jelita grubego w aspekcie wydłużenia PFS i RR kosztem akceptowalnego wzrostu częstości i nasilenia objawów niepożądanych. Niestety wyższy odsetek RR nie przełożył się na zwiększenie odsetka operacji typu R0 [40].

Wnioski

Mimo że badania sugerują korzyść strategii uwzględniającej chemioterapię przedoperacyjną z uwzględnieniem bewacyzumabu u pacjentów z przerzutami do wątroby, to heterogenność populacji, niewielka liczebność i retrospektywny charakter wielu z tych badań uniemożliwia jednoznaczne sformułowanie wniosków. Potrzebne są zatem duże, prospektywne badania, w których zostanie

przeanalizowany wpływ przedoperacyjnej chemioterapii u pacjentów z początkowo nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby. Badania te powinny dodatkowo zawierać ściśle określone kryteria resekcyjności oraz raportowania zakresu resekcji, tak by wykluczyć wpływ subiektywnej oceny. Podsumowując, należy zauważyć, że wybór schematu leczenia pierwszego rzutu w uogólnionym raku jelita grubego staje się coraz bardziej złożony. Standardowe schematy chemioterapii prawdopodobnie nie zmieniają się w najbliższym czasie, a postęp jest związany z badaniami nad markerami predykcyjnymi, które mają wpływ na wybór odpowiednich terapii biologicznych. Nadal powinny trwać poszukiwania czynników przewidywania korzyści i tolerancji leczenia. Niemniej jednak w przypadku pacjentów z izolowanymi przerzutami do wątroby to potencjalna resekcyjność powinna być celem w procesie podejmowania decyzji. Przeżycia różnią się w zależności od tego, czy choroba jest resekcyjna w stanie początkowym (10–20% przypadków), czy nie (80–90%). Jedynie u pacjentów poddawanych radykalnej hepatektomii można oczekiwać do 40% przeżyć po 5 latach i około 25% po 10 latach [41]. Pierwszą możliwością poprawy OS w tej populacji pacjentów jest rozszerzenie wskazań do operacji i zapewne wykonywanie jej w ośrodkach referencyjnych lub zastosowanie innych technik chirurgicznych. W przypadku nieoperacyjnych przerzutów kluczem jest zoptymalizowanie czasu i schematu chemioterapii, tak by zwiększyć szanse na resekcję i w konsekwencji na wydłużenie OS [42, 43]. Radykalizacja może być osiągnięta u części pacjentów z pierwotnie nieoperacyjnym przerzutami do wątroby po indukcji chemioterapią [44]. Niemniej jednak należy bezwzględnie podkreślić, że wyniki wielu badań, w tym metaanaliz, wskazujące na skuteczność bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia nie są jednoznaczne ze względu na różnorodność podgrup chorych włączanych do badań. Zastosowanie bewacyzumabu w pierwszej linii nadal pozostaje przedmiotem kontrowersji. W opinii autorów należy podjąć dyskusję w zakresie wypracowania standardów leczenia systemowego w grupie pacjentów z przerzutami raka jelita grubego tylko do wątroby (zwłaszcza początkowo uznanych za nieresekcyjne).

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Bray F., Pisan P., Parkin D.M. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IACR Press, Lyon 2004.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2010.
3. 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: 1407–1412.
4. Hurvitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Addition of bevacizumab (rhu MAb VEGF) to bolus IFL in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III trial. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.

5. Biasco G., Derenzini E., Grazi G.L. i wsp. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: Many doubts, some certainties. *Cancer Treat. Rev.* 2006; 32: 214–228.
6. Midgley R., Kerr D. Adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: who should receive therapy and with what? *Eur. J. Cancer Supplement* 2005; 3: 283–289.
7. Figueras J., Valls C., Rafecas A. i wsp. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 980–985.
8. Taylor I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br. J. Surg.* 1996; 83: 456–460.
9. Scheele J., Stang R., Altendorf-Hofmann A. i wsp. Resection of colorectal liver metastases. *World J. Surg.* 1995; 19: 59–71.
10. Charnsangavej C., Clary B., Fong Y., Grothey A., Pawlik T.M., Choti M.A. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 1261–1268.
11. Kozloff M., Yood M.U., Berlin J. i wsp. Investigators of the BRiTE study. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14: 862–870.
12. 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.
13. 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 (erratum in *Lancet* 355: 1372).
14. de Gramont A., Figer 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: 2938–2947.
15. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. i wsp. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 905–914.
16. Kohne C., de Greve J., Bokemeyer C. i wsp. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/FA/irinotecan ± celecoxib in first line treatment of metastatic colorectal cancer. Safety results of the prospective multicenter EORTC phase III study 40015 (abstract 3525). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 252s.
17. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. i wsp. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 136–147.
18. Tournigand C., André 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.
19. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. i wsp. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4866–4875.
20. Alberts S.R., Horvath W.L., Sternfeld W.C. i wsp. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9243–9249.
21. Pozzo C., Basso M., Cassano A. i wsp. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 933–939.
22. Pozzo C., Barone C., Kemeny N.E. Advances in neoadjuvant therapy for colorectal cancer with liver metastases. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34: 293–301.
23. Chua T.C., Saxena A., Liauw W., Kokandi A., Morris D.L. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 492–501.
24. Chun Y.S., Vauthey J.N., Boonsirikamchai P. i wsp. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009; 302: 2338–2344.
25. Blazer D.G. 3rd, Kishi Y., Maru D.M. i wsp. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5344–5351.
26. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
27. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Hainsworth J. i wsp. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3502–3508.
28. Kabbinavar F.F., Hambleton J., Mass R.D. i wsp. Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3706–3712.
29. Kabbinavar F.F., Schulz J., McCleod M. i wsp. Addition of bevacizumab to bolus 5-FU/leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1200.
30. Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R.K., Childs B.H. i wsp. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3523–3529.
31. Cassidy J., Clarke S., Diaz Rubio E. i wsp. First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomised 2 x 2 factorial phase III trial of XELOX vs. FOLFOX4 + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer (MCR3) (abstract LBA3). *Ann. Oncol.* 2006; 17 (suppl. 9).
32. Macedo L.T., da Costa Lima A.B., Sasse A.D. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012; 12: 89.
33. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. i wsp. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 (abstract 2). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1s.
34. Hurwitz H.I., Tebbutt N.C., Kabbinavar F. i wsp. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013; 18: 1004–1012.
35. Wong R., Cunningham D., Barbachano Y. i wsp. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2042–2048.
36. Chaudhury P., Hassanain M., Bouganim N., Salman A., Kavan P., Metrakos P. Perioperative chemotherapy with bevacizumab and liver resection for colorectal cancer liver metastasis. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 37–42.
37. Cvetanovic A., Vrbic S., Filipovic S. i wsp. Safety and efficacy of addition of bevacizumab to oxaliplatin-based preoperative chemotherapy in colorectal cancer with liver metastasis- a single institution experience. *J BUON* 2013; 18: 641–646.
38. Adam R., Haller D.G., Poston G. i wsp. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer — an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1579–1584.
39. Ychou M., Rivoire M., Thezenas S. i wsp. A Randomized Phase II Trial of Three Intensified Chemotherapy Regimens in First-Line Treatment of Colorectal Cancer Patients with Initially Unresectable or Not Optimally Resectable Liver Metastases. The METHEP Trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20: 4289–4297.
40. Loupakis F., Schirripa M., Caparelli C. i wsp. Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab. *Br. J. Cancer* 2013; 108: 2549–2556.
41. Livermetsurvey, an international registry on colorectal liver metastases. www.livermetsurvey.org — updated June 2009.
42. 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.
43. Masi G., Cupini S., Marcucci L. i wsp. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 58–65.
44. Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J. i wsp. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1829–1835.