

## Czy należy stosować uzupełniającą chemioterapię u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania?

Rafał Stec

W metaanalizach i wiarygodnych badaniach klinicznych z randomizacją najbardziej optymistyczny zysk terapeutyczny z leczenia uzupełniającego u chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania oszacowano na poziomie 3% (w większości metaanaliz nie uzyskano znamienności statystycznej). Biorąc pod uwagę działania niepożądane, a zwłaszcza śmiertelność zastosowanej chemioterapii (przy schemacie FOLFOX wyniosła ona 0,5%, a w przypadku 5-fluorouracylu, przy wystąpieniu toksyczności 3 i 4 stopnia, ryzyko zgonu chorego zwiększało się do około 1%), postępowanie takie wydaje się wątpliwe. Ze względu na brak potwierdzenia wpływu leczenia systemowego pooperacyjnego na zwiększenie odsetka wyleczonych chorych w II stopniu zaawansowania patologicznego opracowano kilka testów genetycznych określających tzw. podpis genetyczny raka jelita grubego. Celem tych testów jest identyfikacja grupy chorych, która mogłaby odnieść potencjalnie największą korzyść z leczenia uzupełniającego. Do najważniejszych testów należą: Oncotype DX, ColoPrint oraz GeneFx. Na chwilę obecną brak jest jednak jednoznacznych danych naukowych przemawiających za standardowym stosowaniem chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 6: 475–479

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, II stopień zaawansowania patologicznego, chemioterapia adiuwantowa

Na chwilę obecną brak jest jednoznacznych danych naukowych przemawiających za zastosowaniem chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania. Poniżej przedstawiono argumenty przemawiające przeciwko stosowaniu chemioterapii uzupełniającej w powyższej sytuacji klinicznej.

Metaanalizą wskazującą na brak korzyści wynikającej z takiego schematu postępowania jest m.in. metaanaliza Inter-group, która objęła 7 badań klinicznych (łącznie 3302 chorych na raka jelita grubego), w których jako leczenie uzupełniające stosowano schemat chemioterapii oparty na 5-fluorouracylu w połączeniu z lewamisolem lub kwasem folinowym. Odsetek chorych z 5-letnim czasem wolnym od nawrotu choroby (DFS — *disease-free survival*) w grupie chorych z cechą „N0” otrzymujących chemioterapię uzupełniającą w porównaniu

do grupy chorych bez chemioterapii wyniósł 76% wobec 72% ( $p = 0,0490$ ), natomiast nie uzyskano poprawy w zakresie poprawy czasu przeżycia całkowitego (OS — *overall survival*), odpowiednio 81% wobec 80% ( $p = 0,1127$ ) [1].

W przeglądzie systematycznym (sumarycznie 37 badań klinicznych i 11 metaanaliz) opublikowanym przez Ontario Group ostatecznej analizie poddano 4187 chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania, którzy otrzymali w ramieniu z chemioterapią schemat oparty co najmniej na monoterapii 5-fluorouracylem. W grupie chorych leczonych chemioterapią uzyskano poprawę w zakresie DFS na poziomie 5–10%, co nie przełożyło się na znamienne poprawę OS ( $HR = 0.87$ , 95% CI, 0,75–1,10;  $p = 0,07$ ) [2, 3].

Podobnie nie uzyskano znamiennej statystycznie korzyści w metaanalizie Impact B2 (5 badań klinicznych, 1016

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

**Artykuł w wersji pierwotnej:**

Stec R. Should adjuvant therapy be used in patients with colorectal cancer in pathological stage II? *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 375–379.

Należy cytować wersję pierwotną.

chorych, T3N0) w zakresie poprawy DFS u chorych leczonych chemioterapią (schemat 5-fluorouracyl i kwas folinowy) w porównaniu do chorych poddanych wyłącznie obserwacji (odpowiednio 76% wobec 73%) oraz 5-letniego OS (odpowiednio 82% wobec 80%) [3, 4].

Niewielką korzyść z zastosowania chemioterapii uzupełniającej uzyskano jedynie w badaniu klinicznym QUASAR (Quick and Simple and Reliable). Badaniem objęto 3238 chorych na raka jelita grubego z tzw. „niepewnymi wskazaniami dla leczenia uzupełniającego” (jedynie 2146 chorych w II stopniu zaawansowania), w tym u 71% rozpoznano raka okrężnicy, a w 29% — raka odbytnicy. Chemioterapia składała się ze schematu trój- lub dwulekowego: 5-fluorouracyl z kwasem folinowym z dodatkiem lub bez dodatku lewamizolu. Poprawę w zakresie 5-letniego OS uzyskano dla grupy chorych otrzymujących chemioterapię w porównaniu do grupy chorych poddanych jedynie obserwacji (83,9% wobec 81,5%; HR = 0,86, 95% CI, 0,54–1,19) [3, 5].

Do przedstawionych analiz zakwalifikowano łącznie ponad 10 600 chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania klinicznego, uzyskując wątpliwą korzyść tylko w jednym badaniu klinicznym (włączeni chorzy na raka odbytnicy i zastosowano różne schematy chemioterapii) na poziomie ok. 3%.

Potwierdzeniem tego wniosku są także wyniki retrospektywnej analizy, która objęła rejestr SEER-Medicare z lat 1992–2005 (Surveillance, Epidemiology, and End Results), do której zakwalifikowano aż 24 847 chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania patologicznego. U 75% chorych stwierdzono co najmniej jeden lub więcej negatywnych czynników prognostycznych (przyjęcie do szpitala w trybie nagłym z powodu raka jelita grubego, perforacja jelita, niedrożność, wielkość guza T3 lub T4, niskie zróżnicowanie nowotworu, liczba węzłów chłonnych w preparacie < 12), a wśród tej grupy 20% chorych otrzymało chemioterapię uzupełniającą. Nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupami chorych: bez negatywnych czynników prognostycznych leczoną i nieleczoną chemioterapią (5-letni OS wyniósł odpowiednio 70,0% wobec 69,5%; [HR = 1,02; 95% CI, 0,84–1,25]), jak i również z co najmniej jednym lub większą liczbą negatywnych czynników prognostycznych leczoną i nieleczoną chemioterapią (5-letni OS wyniósł odpowiednio 56,7% wobec 56,1%; [HR = 1,03; 95% CI, 0,94–1,13]). Znamiennej korzyści z leczenia uzupełniającego odnieśli tylko chorzy w III stopniu zaawansowania (HR = 0,64; 95% CI, 0,60–0,67) [6].

W opublikowanej największej retrospektywnej analizie pacjentów chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania (National Cancer Data Base), która ostatecznie objęła kohortę 153 110 pacjentów, oceniono wpływ uzupełniającej chemioterapii na 5-letni OS m.in. w podgrupie pacjentów niskiego i wysokiego ryzyka. Znamiennej poprawa w zakresie OS związana była ze stosowaniem adiuwantowej chemio-

terapii we wszystkich podgrupach pacjentów niezależnie od: obecności histopatologicznych czynników ryzyka (nisko- lub niezróżnicowany nowotwór, guz pT4, dodatnie marginesy chirurgiczne, < 12 węzłów chłonnych w preparacie histopatologicznym pooperacyjnym), wieku pacjentów, schematu chemioterapii czy nawet po skorygowaniu wyników względem zmiennych niezależnych (HR = 0,76, p < 0,001). Pomimo udowodnienia przez autorów korzyści z leczenia pooperacyjnego chemioterapią przedstawiona analiza charakteryzuje się szeregiem poważnych ograniczeń, które w sposób jednoznaczny podważają uzyskane wyniki. Umniejszenie wartości związane jest z jej retrospektywnym i nieplanowanym charakterem, brakiem doboru losowego chorych i związanym z nim brakiem równowagi pomiędzy poszczególnymi grupami chorych (duża, znamienna dysproporcja pomiędzy poszczególnymi grupami chorych, 4-krotnie większa grupa chorych, która nie otrzymała chemioterapii), mało rygorystycznym zbieraniem danych klinicznych pacjentów, wątpliwościami związanymi z poprawą w zakresie OS po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej w podgrupie chorych bez czynników ryzyka (podgrupa *low-risk*), różnym okresem obserwacji chorych (zakres lat włączenia chorych do analizy: 1998–2011 bez przedstawienia danych o medianie i zakresach okresu obserwacji) [7].

Kolejne dane publikacyjne dotyczące skuteczności chemioterapii uzupełniającej w II stopniu zaawansowania chorych na raka jelita grubego pochodzą z bazy rejestru holenderskiego (Netherlands Cancer Registry), z lat 2008–2012. Do analizy włączono 10 935 chorych, w tym 4940 (45%) z obecnością czynników ryzyka (nisko- lub niezróżnicowany nowotwór, guz pT4, leczenie operacyjne w trybie nagłym i/ lub < 10 węzłów chłonnych w preparacie histopatologicznym pooperacyjnym), z czego chemioterapię adiuwantową otrzymało 790 pacjentów (16%). Znamiennej poprawę w zakresie 3-letniego OS uzyskano wyłącznie w podgrupie chorych z cechą pT4, którzy otrzymali chemioterapię w porównaniu do podgrupy chorych poddanych wyłącznie obserwacji (91% wobec 73%, HR = 0,43, 95% CI 0,28–0,66) [8]. Wyniki z rejestru holenderskiego zasadniczo różnią się od wyników uzyskanych z rejestru National Cancer Data Base czy SEER-Medicare, co jednoznacznie podważa wiarygodność tego typu analiz.

Nie uzyskano także poprawy skuteczności chemioterapii w II stopniu zaawansowania raka jelita grubego poprzez dołączenie oksaliplatyny do schematu dwulekowego (5-fluorouracyl i kwas folinowy). W badaniu klinicznym MOSAIC, w którym ok. 40% stanowili chorzy na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania (899 chorych), 10-letni OS wyniósł dla grupy leczonej wg schematu chemioterapia z oksaliplatyną (FOLFOX 4) 78,4% wobec 79,5% dla grupy chorych leczonych wyłącznie 5-fluorouracylem i kwasem folinowym, ale bez uzyskania znamiennej statystycznej (HR = 1,004, 95% CI 0,744–1,354; p = 0,981). Podobnie nie uzyskano znamiennej korzyści w zakresie poprawy OS zarówno w podgrupie chorych w II stopniu zaawansowania *high risk* (HR = 0,895; 95%

CI, 0,606–1,323;  $p = 0,578$ ), jak i również w podgrupie *low risk* (HR = 1,168; 95% CI, 0,730–1,870,  $p = 0,515$ ) [9].

Nie określono w sposób jednoznaczny, czy chorzy z tzw. grupy *high risk* powinni otrzymać chemioterapię wówczas, kiedy zostaną stwierdzone w badaniu histopatologicznym pooperacyjnym jeden, dwa, czy kilka niekorzystnych czynników rokowniczych, co dowodzi braku jednoznacznych zaleceń międzynarodowych komitetów i towarzystw naukowych dotyczących zastosowania chemioterapii w II stopniu zaawansowania raka jelita grubego, a niewątpliwie świadczy o kontrowersyjnym charakterze takiego postępowania [3]. Ze-stawienie najważniejszych czynników umieszczono w tabeli I.

Ze względu na brak wiarygodnego potwierdzenia wpływu leczenia systemowego pooperacyjnego na zwiększenie odsetka wyleczonych chorych w II stopniu zaawansowania patologicznego opracowano szereg testów genetycznych określających tzw. podpis genetyczny raka jelita grubego. Celem tych testów jest identyfikacja grupy chorych, która mogłaby odnieść potencjalnie największą korzyść z takiego postępowania. Do najważniejszych testów należą: Oncotype DX (12-genowy), ColoPrint (18-genowy) oraz GeneFx (482-genowy) [3].

Obecnie najszerzej stosowanym testem jest Oncotype DX, który został opracowany i zwalidowany na podstawie kilku badań: OUSAR, CALGB 9581 (Cancer and Leukemia Group B) oraz NSABP C-07 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-07). W oparciu o analizy zależności genów i ryzyko nawrotu choroby (RS — *recurrence score*) określono

algorytmy, których celem było oszacowanie ryzyka nawrotu raka jelita grubego i korzyści z zastosowanej chemioterapii uzupełniającej. Na ich podstawie (w oparciu o analizę pacjentów z badania QUASAR leczonych wyłącznie chirurgicznie) można zidentyfikować chorych, którzy należą do poszczególnych grup: niskiego ryzyka nawrotu (3-letnie ryzyko nawrotu choroby wynosi 12%), średniego ryzyka (3-letnie ryzyko nawrotu choroby wynosi 18%) i wysokiego ryzyka (3-letnie ryzyko nawrotu choroby wynosi 22%). W niezależnym, klinicznym badaniu walidacyjnym (chorzy uczestniczący w badaniu NSABP C-07) po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej zawierającej 5-fluorouracyl średnie 5-letnie ryzyko nawrotu choroby w poszczególnych grupach wyniosło odpowiednio: niskiego ryzyka 9% (95% CI, 6–13%), średniego ryzyka 13% (95% CI, 8–17%) oraz wysokiego ryzyka 18% (95% CI, 12–25%). Korzyści z uzupełniającej chemioterapii w zakresie 3-letniego ryzyka nawrotu określonego w oparciu o badanie OUSAR, po 5 latach w poszczególnych grupach ryzyka wyniosły odpowiednio: 3%, 5% oraz 4%. Znaczącą wadą tego testu jest jego cena 3280 USD, co uniemożliwia jego szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej, a także brak prospektywnej oceny wpływu chemioterapii na redukcję ryzyka nawrotu choroby i poprawę przeżyć całkowitych [3, 10–12].

Innym stosowanym testem w celu identyfikacji chorych z poszczególnych grup ryzyka jest ColoPrint. Na podstawie nierandomizowanego kohortowego badania walidacyjnego (114 próbek) określono dwie grupy ryzyka: niskiego, w której

**Tabela I.** Wskazania do zastosowania chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania wg różnych międzynarodowych komitetów i towarzystw naukowych

Nazwa komitetu lub towarzystwa naukowego	ASCO	NCCN	ASCRS	NCI	ESMO	JSCCR	NHMRC
Ogólne stwierdzenie: Dla chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby				X		X	
Zbyt mała liczba węzłów chłonnych w preparacie histopatologicznym	X	X		X	X		
< 12 węzłów chłonnych w preparacie histopatologicznym		X			X		
Guz pT4	X		X	X	X		X
Perforacja guza	X	X	X		X		X
Niedrożność jelita		X			X		X
Nisko- lub nieróżnicowany nowotwór G3, G4	X	X	X	X	X		X
Zajęcie naczyń chłonnych		X	X		X		
Zajęcie naczyń krwionośnych		X	X		X		
Inwazja okołonerkowa		X	X		X		
Pozytywny margines chirurgiczny		X					
Obecność istotnych chorób współistniejących		X					
Oszacowanie przewidywanej długości życia		X					
Testy molekularne dotyczące zaburzeń DNA nowotworu		X					
Możliwość uczestniczenia w badaniu klinicznym			X				
Uzyskanie świadomej zgody na leczenie						X	

ASCO (American Society of Clinical Oncology [in collaboration with the Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative]), ASCRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons), ESMO (European Society for Medical Oncology), JSCCR (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), NCI (National Cancer Institute), NHMRC (Cancer Council Australia/Australian Cancer Network. National Health and Medical Research Council)

5-letni czas wolny od wystąpienia niepowodzenia leczenia (RFS — *relapse-free survival*) i 5-letni czas wolny od przerzutów odległych (MFS — *metastasis free survival*) dotyczył odpowiednio 87,6% i 94,9% pacjentów, oraz wysokiego, gdzie 5-letni RFS i 5-letni MFS wyniósł odpowiednio 67,2% i 80,6% pacjentów. Pomimo obiecujących wyników test ColoPrint posiada szereg istotnych mankamentów. Poza wysokim kosztem wykonania badania wątpliwość budzi mała liczba pacjentów włączonych do badania walidacyjnego w różnych stopniach zaawansowania, od I do III, konieczność uzyskania świeżo mrożonych tkanek guza do analiz molekularnych, brak prospektywnej oceny wpływu chemioterapii na redukcję ryzyka RFS, MFS i poprawę przeżyć całkowitych w poszczególnych grupach oraz możliwość zafałszowania wyników poprzez włączenie do badania znacznej liczby guzów z mutacją w genie *BRAF* lub *MSI* [3, 13, 14].

Kolejnym testem, który potencjalnie może zostać wykorzystany w celu identyfikacji ryzyka nawrotu u chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania, jest test wielogenowy GeneFx. Na jego podstawie w badaniu walidacyjnym (analiza próbek parafinowych i danych klinicznych uzyskanych od 144 pacjentów z 12 ośrodków) oszacowano 5-letnie ryzyko nawrotu choroby oraz 5-letni OS, co umożliwiło rozróżnienie grup pacjentów o niskim lub wysokim ryzyku nawrotu choroby. W grupie chorych niskiego ryzyka 5-letnie ryzyko nawrotu wyniosło 30%, a odsetek przeżyć 5-letnich — 75% chorych, natomiast w grupie chorych wysokiego ryzyka odpowiednio 55% i 60%. Pacjenci

w grupie wysokiego ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do pacjentów z grupy niskiego ryzyka nawrotu choroby mieli dwuipółkrotnie większe ryzyko nawrotu choroby (HR = 2,53; p < 0,001). Wyniki zostały ponownie zwalidowane w oparciu o materiał histopatologiczny 393 chorych, którzy byli leczeni w ramach badania CALGB 9581. 177 pacjentów (45%) skategoryzowano jako pacjentów o niskim ryzyku nawrotu choroby, a 216 (55%) jako pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu choroby. Pacjenci przydzieleni do grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do pacjentów z grupy niskiego ryzyka mieli znamienne statystycznie, ponad dwukrotnie większe ryzyko nawrotu choroby (HR = 2,13; 95% CI, 1,3–3,5), a 5-letni interwał wolny od nawrotu choroby wyniósł w poszczególnych grupach odpowiednio 82% oraz 91%. Wadą podobną do poprzednich testów jest jego wysoki koszt, a także brak prospektywnej oceny wpływu chemioterapii na redukcję ryzyka nawrotu choroby i poprawę przeżyć całkowitych [3, 15, 16]. Podsumowanie testów genetycznych umieszczono w tabeli II.

Innym, ale ważnym aspektem oprócz skuteczności określającym możliwości stosowania leczenia jest jego toksyczność. W przypadku chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka jelita grubego jej zastosowanie wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka (od 15% do nawet 53%) wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego, biegunka), ryzyka leukopenii (od 8% do 30%) czy ryzyka neuropatii, która może dotyczyć nawet 84% chorych leczonych

**Tabela II.** Dostępne testy genetyczne stosowane w ocenie rokowania chorych na raka jelita grubego

Nazwa testu	Oncotype Dx	ColoPrint	GeneFx
Liczba badanych genów	12	18	482
Badania walidacyjne	QUASAR NSABP C-07	Badanie na niezależnej kohorcie pacjentów Prospektywna analiza stratyfikacji ryzyka (PARSC)	Badanie na niezależnej kohorcie pacjentów CALGB 9581
Wyniki	3-letnie ryzyko nawrotu QUASAR: – grupa niskiego ryzyka nawrotu: 12% – grupa średniego ryzyka nawrotu: 18% – grupa wysokiego ryzyka nawrotu: 22% Badanie walidacyjne (NSABP C-07) po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej zawierającej 5-fluorouracyl średnie 5-letnie ryzyko nawrotu choroby w poszczególnych grupach wyniosło: – niskiego ryzyka: 9% (95% CI, 6–13%) – średniego ryzyka: 13% (95% CI, 8–17%), – wysokiego ryzyka: 18% (95% CI, 12–25%)	5-letni czas wolny od wystąpienia niepowodzenia leczenia (RFS): – niskie ryzyko: 87,6% – wysokie ryzyko: 67,2% 5-letni czas wolny od przerzutów odległych (MFS): – niskie ryzyko: 94,9% – wysokie ryzyko: 80,6%	Niezależna kohorta: 5-letnie ryzyko nawrotu: – grupa niskiego ryzyka: 30% – grupa wysokiego ryzyka: 55% grupa wysokiego ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do grupy niskiego ryzyka nawrotu choroby miała dwuipółkrotnie większe ryzyko nawrotu choroby HR = 2,53; p<0,001) 5-letni OS: – grupa niskiego ryzyka: 75% – grupa wysokiego ryzyka: 60% CALGB 9581 (393 chorych: 177 pacjentów [45%] grupa o niskim ryzyku nawrotu choroby, a 216 pacjentów [55%] grupa z wysokim ryzykiem nawrotu choroby); grupa wysokiego ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do grupy niskiego ryzyka miała dwukrotnie większe ryzyko nawrotu choroby (HR=2,13; 95% CI, 1,3–3,5) 5-letni interwał wolny od nawrotu choroby wyniósł odpowiednio w poszczególnych grupach 82% wobec 91%.

RFS (relapse-free survival), MFS (metastasis free survival), OS (overall survival)

oksaliplatiną, co niewątpliwie wpływa na znaczne pogorszenie jakości życia. Niemniej najważniejszym powikłaniem chemioterapii jest zgon chorego. W grupie chorych leczonych wg schematu FOLFOX śmiertelność wyniosła 0,5%, natomiast w przypadku 5-fluorouracylu toksyczność 3 i 4 stopnia zwiększyła ryzyko zgonu chorego o około 1%. Ponadto leczenie uzupełniające wymaga częstych wizyt pacjentów w szpitalu na oddziałach chemioterapii dziennej lub oddziałach stacjonarnych przez okres od 6 do 8 miesięcy, co bezpośrednio wpływa zarówno na życie rodzinne, społeczne i zawodowe pacjentów. [3, 17–20]. Nie można zapomnieć także o kosztach stosowania chemioterapii, np. w badaniu QUASAR oszacowano, że koszt ten wyniósł od 2000 GBP do 3000 GBP na jednego pacjenta [3, 5]. Nie oszacowano natomiast kosztów społecznych z powodu braku aktywności zawodowej chorych w trakcie stosowania terapii systemowej pooperacyjnej.

Podsumowując, na chwilę obecną nie ma żadnych wiarygodnych dowodów naukowych jednoznacznie przemawiających za stosowaniem chemioterapii uzupełniającej w II stopniu zaawansowania patologicznego u chorych na raka okrężnicy. Większość danych naukowych przemawia przeciwko takiemu postępowaniu, które wywołuje jedynie działania niepożądane, bez znamiennej poprawy wskaźników przeżywalności.

## Riposta

Część niekorzystnych czynników rokowniczych kwalifikujących chorych do grupy tzw. *high risk* nie jest związana z biologią nowotworu, a jedynie z suboptymalną chirurgią. Należą do nich: liczba usuniętych węzłów chłonnych poniżej 12, a także dodatnie lub nieadekwatne marginesy chirurgiczne (np. resekcja R1). Dlatego ważniejszym wydaje się położenie nacisku na zachowywanie standardów w leczeniu chirurgicznym niż stosowanie chemioterapii uzupełniającej. W wiarygodnych badaniach z randomizacją i metaanalizach najbardziej optymistyczny zysk terapeutyczny (poprawa 5-letnich przeżyć) w leczeniu uzupełniającym u chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania oszacowano na poziomie 3% (w większości metaanaliz nie uzyskano znamienności statystycznej). Jednak biorąc pod uwagę działania niepożądane, a zwłaszcza śmiertelność zastosowanej chemioterapii (przy schemacie FOLFOX wyniosła ona 0,5%, a w przypadku 5-fluorouracylu, przy wystąpieniu toksyczności 3 i 4 stopnia, ryzyko zgonu chorego zwiększało się o około 1%), postępowanie takie wydaje się wątpliwe.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Dr hab. n. med. Rafał Stec**

Klinika Onkologii  
Wojewski Instytut Medyczny w Warszawie  
ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa  
e-mail: drrafals@wp.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 10 kwietnia 2017 r.

Na podstawie wystąpienia podczas V Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory Journal of Oncology* „Deбаты onkologiczne”, Warszawa, 7–8 kwietnia 2017 r.

## Piśmiennictwo (najważniejsze pozycje)

- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ i wsp. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797–1806.
- Figueredo A, Charette ML, Maroun J i wsp. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3395–3407.
- Fang SH, Efron JE, Berho ME i wsp. Dilemma of stage II colon cancer and decision making for adjuvant chemotherapy. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 1056–1069.
- [No author listed]. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939–944.
- Gray R, Barnwell J, McConkey C i wsp. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–2029.
- O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK i wsp. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3381–3388.
- Casadaban L, Rauscher G, Aklilu M i wsp. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. *Cancer* 2016; 122: 3277–3287.
- Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VE i wsp. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. *Int J Cancer* 2016; 139: 187–193.
- André T, de Gramont A, Vernerey D i wsp. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4176–4187.
- Kelley RK, Venook AP. Prognostic and predictive markers in stage II colon cancer: is there a role for gene expression profiling? *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10: 73–80.
- Yothers G, O'Connell MJ, Lee M i wsp. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4512–4519.
- <http://www.xconomy.com/san-francisco/2011/09/30/genomic-health-insurance-coverage-for-high-priced-colon-cancer-test/>.
- Salazar R, Roepman P, Capella G i wsp. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 17–24.
- Maak M, Simon I, Nitsche U i wsp. Independent validation of a prognostic genomic signature (ColoPrint) for patients with stage II colon cancer. *Ann Surg* 2013; 257: 1053–1058.
- Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P i wsp. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4620–4626.
- Niedzwiecki D, Frankel W, Venook AP. Association between COldx assay result and recurrence-free interval in stage II colon cancer patients on CALGB (Alliance) 9581. *J Clin Oncol* 2014; 32:(suppl 3); abstr 455.
- Andre T, Boni C, Navarro M i wsp. 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.
- Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA i wsp. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3801–3807.
- Deptała A, Omyła-Staszewska J. Leczenie adiuwantowe raka jelita grubego. W: *Rak jelita grubego* pod red. Andrzeja Deptały i Marka Z. Wojtukiewicz. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2012.
- Lewis C, Xun P, He K. Effects of adjuvant chemotherapy on recurrence, survival, and quality of life in stage II colon cancer patients: a 24-month follow-up. *Support Care Cancer* 2016; 24: 1463–1471.