

## U chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania należy stosować uzupełniającą chemioterapię

Andrzej Deptała

Chorzy na raka okrężnicy w II stadium zaawansowania wg pTNM/AJCC 2017 stanowią heterogenną populację pacjentów, analizując pod kątem ryzyka nawrotu raka oraz wydłużenia DFS i OS za sprawą chemioterapii adiuwantowej. Dlatego onkolog, podejmujący decyzję o zastosowaniu chemioterapii adiuwantowej, wyposażony w wiedzę medyczną i mający na względzie dobro chorego, powinien opracować strategię postępowania pooperacyjnego, której głównym celem będzie zminimalizowanie ryzyka nawrotu raka i wydłużenie przeżycia.

Autor tej pracy uważa, że chemioterapię adiuwantową powinien otrzymać każdy pacjent z grupy bardzo wysokiego ryzyka (IIC) i wysokiego ryzyka (IIA/IIB MSI-L/MSS i nieadekwatna limfadenektomia i mutacja *BRAF*), ale także z grupy pośredniego ryzyka nawrotu raka (IIA/IIB MSI-L/MSS z adekwatnym zakresem limfadenektomii i z mutacją *BRAF* oraz IIA MSI-L/MSS z nieadekwatnym zakresem limfadenektomii i brakiem mutacji *BRAF*), po uzyskaniu świadomej zgody chorego. Jeśli onkolog nie ma możliwości uzyskania wyniku niestabilności mikrosatelitarnej ani mutacji genu *BRAF*, dobrze byłoby, aby przekazał pacjenta do ośrodka, który ma dostęp do takich badań, przez co chemioterapia adiuwantowa będzie mogła być optymalnie zastosowana, co z pewnością przełoży się na poprawę wyników leczenia chorych na raka okrężnicy.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 6: 480–485

**Słowa kluczowe:** rak okrężnicy, II stadium zaawansowania wg pTNM/AJCC, chemioterapia adiuwantowa, niestabilność mikrosatelitarna

### Wstęp

Rak jelita grubego (RJG) należy do najczęstszych nowotworów złośliwych, które występują na świecie, w tym także i w Polsce. Guz nowotworowy najczęściej umiejscawia się w okrężnicy (C18 — *colon cancer*, rak okrężnicy), rozumianej przez onkologów jako suma następujących po sobie anatomicznych części jelita grubego (kątnica — C18.0, wstępnica — C18.2, zagięcie wątrobowe — C18.3, poprzecznicza — C18.4, zagięcie śledzionowe — C18.5, zstępnica — C18.6, esica — C18.7, połączenie esiczo-odbytnicze — C19). Rak odbytnicy (C20), choć jest również rakiem jelita grubego, z punktu widzenia różnic w postępowaniu terapeutycznym

jest ujmowany przez onkologów oddzielnie. Rak wyrostka robaczkowego (C18.1) i rak odbytu (C21) są nowotworami o innej biologii, dla których strategia leczenia jest odmienna, i dlatego w nomenklaturze onkologicznej nie są zaliczane do raka jelita grubego [1].

Zasadniczym sposobem leczenia chorych na raka okrężnicy bez widocznych w badaniach obrazowych przerzutów odległych (M0) jest zabieg operacyjny. Jednakże u około połowy pacjentów po radykalnej resekcji z powodu raka okrężnicy rozwiną się w ciągu następnych pięciu lat obserwacji przerzuty. Dzieje się tak dlatego, że w wielu przypadkach zaawansowanie raka okrężnicy ustalone na podstawie histo-

Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie,  
Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Artykuł w wersji pierwotnej:

Deptala A. Should patients with stage II colon cancer be treated with adjuvant chemotherapy? *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 380–384.

Należy cytować wersję pierwotną.

patologicznej oceny materiału pooperacyjnego przewyższa to, które można określić na podstawie badań obrazowych. W 25% przypadków klinicznie wczesnego raka patomorfologicznie jest w stanie wykryć pod mikroskopem naciekanie tkanek okrężniczych przedsurowicówkowych (pT3) lub otrzewnej trzewnej (pT4a) albo tkanek i narządów sąsiednich (pT4b), a ponadto u 30–40% znajduje w regionalnych węzłach chłonnych przerzuty (cecha pN1a-b, pN2a-b), które nie były widoczne przed operacją [2]. Dlatego w tego typu przypadkach główną strategią postępowania pooperacyjnego powinno być leczenie zmierzające do zminimalizowania ryzyka nawrotu raka. I tę rolę w raku okrężnicy ma spełnić chemioterapia adiuwantowa.

### Rola chemioterapii adiuwantowej

Celem chemioterapii adiuwantowej (uzupełniającej zabieg operacyjny) jest zniszczenie krążących komórek nowotworowych i mikroprzerzutów, aby nie dopuścić do rozwoju jawnych klinicznie przerzutów odległych i wydłużyć przeżycie wolne od choroby (DFS — *disease-free survival*), przeżycie wolne od nawrotu (RFS — *relapse-free survival*), przeżycie wolne od zgonu z powodu choroby (DSS — *disease-specific survival*) i przeżycie całkowite (OS — *overall survival*) [1].

O chemioterapii adiuwantowej można mówić wtedy, gdy w pooperacyjnym raporcie patolog nie stwierdzi przerzutów odległych (pM0) i gdy resekcja guza nowotworowego miała charakter R0, tj. była doszczętna mikroskopowo i makroskopowo. Resekcja radykalna oznacza, że zakres limfadenektomii był optymalny, tzn. taki, kiedy co najmniej 12 regionalnych węzłów chłonnych drenujących chłonkę z danego odcinka okrężnicy zostało wyciętych przez chirurga i zbadanych pod mikroskopem przez patomorfologa [1, 2].

### Chemioterapia adiuwantowa w raku okrężnicy w stadium II

To, że chorzy na raka okrężnicy odnoszą korzyści z chemioterapii adiuwantowej opartej na bazie 5-FU, ustalono już w latach 80. i 90. ubiegłego stulecia. Zbiorcza analiza opublikowana w 2004 r. w *Journal of Clinical Oncology* przez Sharlene Gill i wsp. (7 badań: NCCTG, ECOG/NCCTG/INT, SWOG/INT0035, NCIC-CTG, FFCD, GIVIO) wykazała, że zastosowanie chemioterapii adiuwantowej po radykalnej resekcji, w porównaniu z samym leczeniem operacyjnym, zwiększa wskaźnik przeżyć 5-letnich DFS do 67% (z 55%) i 5-letnich OS do 71% (z 64%), co przekłada się na względną redukcję ryzyka nawrotu (DFS) i zgonu (OS) odpowiednio o 30% i o 26% [1]. Jednakże dane te odnoszą się przede wszystkim do chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania (pN1–pN2b) wg TNM/AJCC. Problem pojawia się wtedy, gdy onkolog musi podjąć decyzję o leczeniu chorego w II stopniu zaawansowania (pT3–pT4b i pN0).

Dwa badania prospektywne (NACCP — Taal BG i wsp. 2001, Quasar — Gray R i wsp. 2007) wykazały poprawę 5-letniego przeżycia pod wpływem chemioterapii adiuwantowej (w stosunku do wyłącznie operowanych) w grupie chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania, na poziomie 3–8% [1].

Inne badania (np. IMPACT B2 — Fang SH i wsp. 2014, Cancer Care Ontario — Figueredo A i wsp. 2004, SEER/MEDICARE — O'Connor ES i wsp. 2011) nie potwierdziły wydłużenia przeżycia całkowitego w ramieniu z chemioterapią adiuwantową nad samym leczeniem operacyjnym, aczkolwiek dwa z nich wykazały poprawę DFS o 3% (Impact B2) i o 5–10% (Cancer Care Ontario) w stosunku do leczenia wyłącznie operacyjnego [1].

Pragnę z całą mocą podkreślić, że te zbiorcze analizy negatywne były opracowane na podstawie tzw. „starych” badań klinicznych. I tak w największym negatywnym zbiorczym przeglądzie Cancer Care Ontario z 2011 r. (37 badań i 11 metaanaliz) na 20 317 chorych w II stadium zaawansowania wg AJCC tylko u 2082 (około 10%) stosowano 5-FU/FA, a pozostałym 18 235 (około 90%) osobom podawano nieoptymalną chemioterapię adiuwantową, (np. 5-FU bez biomodulacji lub doustny 5-FU (wchłania się tylko 10–40% podanej dawki) lub 5-FU+semustin lub 5-FU+lewarizol (podwyższa mielotoksyczność 5-FU i częściej dochodzi do zaprzestania chemioterapii) lub nieswoistą immunoterapię lub dootrzewnowe wlewy 5-FU albo infuzje 5-FU do tętnicy wątrobowej), co oznacza, że nie mogła nastąpić poprawa przeżycia chorych w ramieniu z chemioterapią adiuwantową. W retrospektywnej analizie SEER/MEDICRE tylko 3834 (około 20%) chorych w II stadium zaawansowania z grupy podwyższonego ryzyka otrzymało chemioterapię adiuwantową (na 18 613 poddanych tej analizie) i w dodatku nielosowo, bo według uznania lekarza onkologa, a ponadto w grupie z chemioterapią, była znaczna przewaga lewostronnej okrężniczej lokalizacji raka (obecnie wiadomo, że w tej lokalizacji w około 40–50% występuje molekularny podtyp CMS2 o lepszym rokowaniu — dłuższy czas OS i RFS) [1, 3].

W mojej opinii powyższe negatywne metaanalizy i zbiorcze opracowania, z uwagi na niedociągnięcia merytoryczne (np. suboptymalna terapia adiuwantowa, w ramieniu z terapią adiuwantową, pacjenci o korzystniejszym rokowaniu itp.), nie zaprzeczają twierdzeniu, iż chorzy na raka okrężnicy w II stadium zaawansowania nie odnoszą korzyści z chemioterapii adiuwantowej.

Przeciwnicy leczenia adiuwantowego w II stopniu zaawansowania raka okrężnicy poruszają również kwestię toksyczności chemioterapii na bazie 5-FU, zwłaszcza u osób po 70. r.ż., zwracając uwagę na częstsze występowanie zapaleń jamy ustnej i leukopenii, a także biegunki. Udowodniono, że toksyczność chemioterapii 5-FU w 3 i 4 stopniu zwiększa

ryzyko zgonu chorego o ok. 1% — jest więc tak niska, że w pełni do zaakceptowania [1].

Ostatnio opublikowana analiza National Cancer Data Base z 2016 (Casadaban L i wsp. [4]), obejmująca 153 110 chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania (w tym 31 782 w ramieniu z chemioterapią), wykazała, że korzyści z chemioterapii adiuwantowej w postaci poprawy przeżycia całkowitego ( $p < 0,001$ ) uzyskują pacjenci z grupy wysokiego i niskiego ryzyka nawrotu, i niezależnie od wieku ( $< 65$  r.ż. i  $> 65$  r.ż.). W 2015 r. (Böckelman C i wsp. [5]) opublikowano analizę na podstawie danych dotyczących 1697 chorych leczonych w latach 1999–2008 w Kolumbii Brytyjskiej (1286 = 76% chorych z grupy wysokiego ryzyka i 411 = 24% chorych niskiego ryzyka, spośród których odpowiednio 373 = 29% i 51 = 12% otrzymało leczenie uzupełniające), w której wykazano korzyści w zakresie OS u chorych na RJG wysokiego ryzyka poddanych leczeniu uzupełniającemu — wydłużenie RFS, DSS i OS dotyczyły pacjentów z cechą pT4. Podobny wynik dała analiza opublikowana w 2016 r. na podstawie danych z krajowego rejestru nowotworów w Holandii (Verhoeff SR i wsp. [6]), przeprowadzona na populacji 4940 chorych na RJG w II stopniu zaawansowania klinicznego, z klinicznymi cechami wysokiego ryzyka (spośród 10 935 chorych na RJG w II stopniu zaawansowania klinicznego, u których rozpoznanie ustalono w latach 2008–2012 i których poddano leczeniu operacyjnemu) — korzyści z chemioterapii adiuwantowej obserwowano wyłącznie u osób z cechą pT4 — ryzyko zgonu u chorych z cechą pT4 otrzymujących chemioterapię było mniejsze w porównaniu z chorymi, którzy chemioterapii nie otrzymali: wskaźnik przeżyć 3 lat wyniósł odpowiednio 91% i 73%, HR 0,43, 95% CI 0,28–0,66.

Zastosowanie chemioterapii adiuwantowej w II stopniu zaawansowania raka okrężnicy można uzależnić od czynników kliniczno-patologicznych lub kliniczno-molekularnych. Do tych pierwszych należą: 1) zaawansowanie guza pT4 (najważniejszy czynnik); 2) niedostateczny zakres limfadenektomii (brak oceny węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym lub mniejsza niż 12 liczba wyciętych i ocenionych węzłów chłonnych); 3) stopień histologicznej złośliwości G3 i rak drobnokomórkowy; 4) zajęcie okołoguzowych naczyń chłonnych i krwionośnych; 5) resekcja R1; 6) chorzy operowani z powodu perforacji jelita lub niedrożności. W drugiej grupie czynników znajdzie się ocena niestabilności mikrosatelitarnej (MSI — *microsatellite instability*), będącej markerem genetycznych mechanizmów naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (MMR — *mismatch repair*, geny mutatorowe — np. *MLH1*, *MSH2*) oraz mutacje genu *BRAF*. W zależności od odsetka nieprawidłowych regionów mikrosatelitarnych, wykrywanych w poszczególnych testach, raka klasyfikuje się jako cechującego się wysokim stopniem MSI (MSI-H — *MSI-high*) lub niskim stopniem MSI (MSI-L — *MSI-low*) [1, 8].

Niestabilność mikrosatelitarna jest cechą charakterystyczną nie tylko dziedzicznego raka jelita grubego bez polipowatości (zespół Lynch, HNPCC), ale również występuje w tych podtypach morfologiczno-molekularnych raka sporadycznego, w których kancerogeneza obejmuje zaburzenia epigenetyczne polegające na wyciszeniu jednego lub więcej genów MMR, najczęściej genu *MLH1*. Anomalie genów mutatorowych — MMR *deficiency* (dMMR), którego głównym markerem jest MSI-H — stwierdza się u około 20% chorych na sporadycznego raka jelita grubego. Należy zwrócić uwagę, że w raku okrężnicy dMMR ma związek z lepszym rokowaniem oraz gorszą odpowiedzią na chemioterapię opartą na 5-FU (Tougeron D i wsp. [8]).

Rak, w którym nie wykrywa się MSI, nosi nazwę ze stabilnymi mikrosatelitami (MSS — *microsatellite stable*; pMMR — MMR *proficient*). W tym podtypie morfologiczno-molekularnym, który jest najczęstszy w sporadycznym RJG, zwykle stwierdza się niestabilność chromosomalną (CIN — *chromosomal instability*) na poziomie utraty heterozygotyczności (LOH — *loss of heterozygosity*), najczęściej w zakresie 18q, 2p, 5q, 17p. Niestabilność chromosomalna jest niezależnym negatywnym markerem prognostycznym dla przeżycia chorych na RJG w II i III stopniu wg TNM/AJCC — w odniesieniu do DFS ( $p < 0,001$ ) oraz OS ( $p < 0,0076$ ) [9].

W zbiorczej analizie pochodzącej z kilku badań, m.in. Pan-European Trials in Adjuvant Colon Cancer (PETACC III), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 40993 i Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), marker molekularny, jakim jest MSI-H, stwierdzono u 22% pacjentów chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania klinicznego. Analiza wielowymiarowa wykazała lepsze rokowanie chorych na raka MSI-H w II stopniu zaawansowania w zakresie poprawy przeżycia całkowitego (OS) i RFS w porównaniu z chorymi na raka typu MSS (HR = 0,45;  $p = 0,0003$ ). U chorych w II stopniu wg pTNM/AJCC w podgrupie MSI-H częściej występowały mutacje w zakresie *BRAF* (63%), ale jedynie w podgrupach MSI-L i MSS obecność mutacji *BRAF* skutkowała krótszym przeżyciem całkowitym, co pozwoliło autorom wysnuć wniosek, że MSI-H może wywierać „efekt ochronny” dla nawrotu w stosunku do negatywnego wpływu mutacji *BRAF* [10].

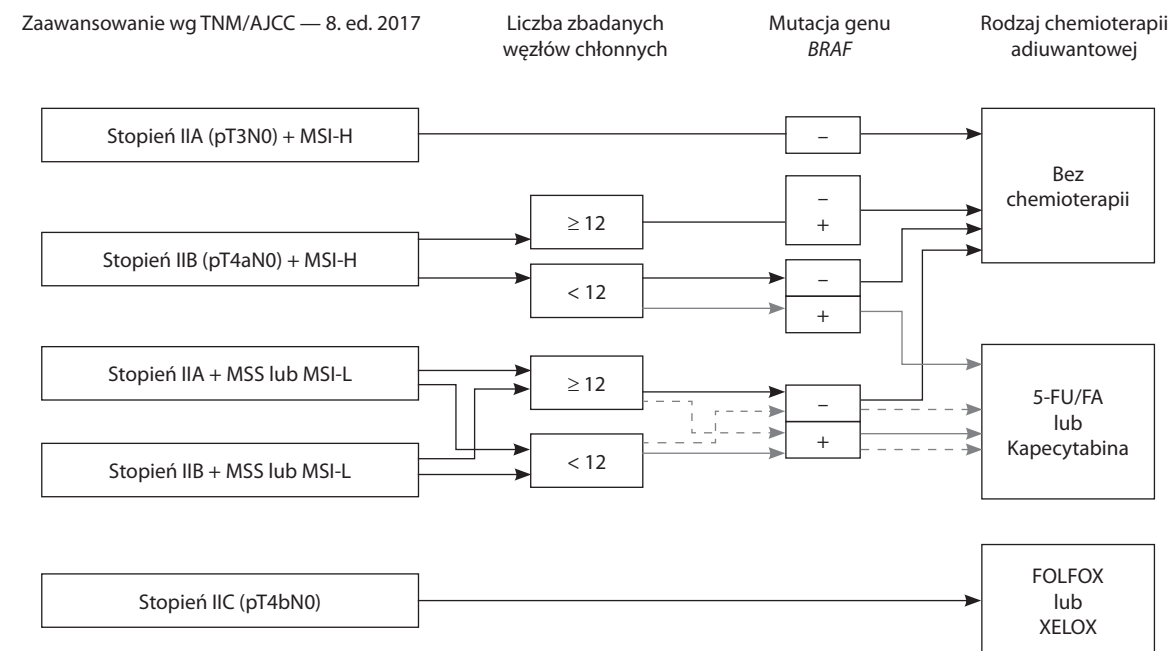
Na podstawie wyników ww. badań można by założyć, że obecność MSI-H w raku okrężnicy w zaawansowaniu II stopnia ma dodatnie znacznie prognostyczne. Tym niemniej dane z amerykańskiego rejestru SEER-NCI wskazują, że 5-letnie przeżycie chorych na raka okrężnicy w stopniu IIC (T4bN0) jest dużo gorsze (37%) niż w stopniu IIIA (T1–2N1/T1N2a — 73%), a zbliżone do stopnia IIIB (pT3–T4aN1/pT2–T3N2a/pT1–T2N2b — 45%) [2]. Nie ulega więc wątpliwości, że wśród chorych na raka okrężnicy w IIC stopniu zaawansowania znajdują się przypadki MSI-H, które należy bezwzględnie leczyć za pomocą chemioterapii adiuwantowej.

Jednakże na dzień dzisiejszy większość onkologów, kwalifikując pacjentów to terapii adiuwantowej, bazuje na parametrach kliniczno-patologicznych, a te „potrafią” wytypować niewielką liczbę chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania, którzy powinni to leczenie otrzymać, natomiast nie są w stanie określić stopnia ryzyka nawrotu w indywidualnym przypadku. O’Connell i wsp. [11] w 2010 r. opublikowali, jak dotąd — moim zdaniem — najlepszą, wielowymiarową analizę zależności ekspresji panelu genów, które wydają się być związane z ryzykiem nawrotu (RSG — *recurrence score gene panel*) oraz z odpowiedzią na chemoterapię adiuwantową 5-FU/FA (TSG — *treatment score gene panel*). Za pomocą ilościowego testu reakcji łańcuchowej z odwrotną polimerazą (RT-qPCR) zbadano RNA, wyekstrahowane z bloków parafinowych, u 1581 chorych na RJG w stopniu II i III wg pTNM/AJCC. Następnie określono panel RSG złożony z 12 genów (7 genów nowotworowych + 5 genów referencyjnych) oraz panel TSG złożony z 11 genów (6 genów odpowiedzi na 5-FU + 5 genów referencyjnych) i za pomocą metod statystycznych oszacowano ryzyko nawrotu RJG oraz korzyść z zastosowania chemioterapii adiuwantowej 5-FU/FA. Na tej podstawie zbudowano algorytmy do oceny ryzyka nawrotu i korzyści z chemioterapii, które zidentyfikowały grupy niskiego (*low*), średniego (*intermediate*) i wysokiego (*high*) ryzyka nawrotu, jak również korzyści z podania chemioterapii 5-FU/FA. Określono ryzyko nawrotu (RS — *recurrence score*) raka, a progi odcięcia dla grup ryzyka nawrotu w II stopniu zaawansowania wypadły następująco: niski RS < 30, średni RS 31–40 oraz wysoki RS ≥ 41, co

przełożyło się na 3-letnie ryzyko wznowy raka, odpowiednio u 8%, 11% i 25% pacjentów. Różnica między grupami niską i średnią nie była statystycznie istotna. Progi odcięcia dla korzyści z zastosowania chemioterapii adiuwantowej 5-FU/FA, po 3 latach, wypadły w grupach niskiej, średniej i wysokiej odpowiednio: (–)3%, 3% i 8% [11, 12].

W warunkach polskich ocena wskaźnika ryzyka nawrotu (RS) rzadko jest możliwa i dlatego autor niniejszej pracy zaproponował uproszczony model kwalifikacji do chemioterapii adiuwantowej chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania wg pTNM/AJCC. Model ten bazuje na analizie MSI i mutacji genu *BRAF* oraz cech pT3–pT4 i zakresie limfadenektomii. Na rycinie nr 1 przedstawiono zmodyfikowany algorytm terapeutyczny, który uwzględnia te 4 parametry i powinien pomóc przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu chemioterapii adiuwantowej.

Zgodnie z ryciną 1 i przy założeniu minimalnego dodatniego efektu chemioterapii adiuwantowej na poziomie 3–8% chorzy na raka okrężnicy w II stadium zaawansowania z niskim ryzykiem nawrotu (IIA/IIB MSI-H niezależnie od stanu mutacji *BRAF* lub IIA MSI-L/MSS i optymalna limfadenektomia i brak mutacji *BRAF*) nie wymagają w ogóle chemioterapii adiuwantowej. Z kolei chorzy na raka okrężnicy w II stadium zaawansowania z wysokim ryzykiem nawrotu (IIA/IIB MSI-L/MSS i nieadekwatna limfadenektomia i mutacja *BRAF*) odniosą korzyści z adiuwantowego zastosowania 5-FU/FA lub kapecytabiny. W przypadku pooperacyjnego rozpoznania raka okrężnicy IIA/IIB MSI-L/MSS z adekwatnym zakresem limfadenektomii i z mutacją *BRAF*, a także IIA MSI-



MSI — *microsatellite instability (dMMR)*; MSS — *microsatellite stable (pMMR)*. - - - → do decyzji onkologa klinicznego

**Rycina 1.** Zmodyfikowany algorytm pomocny w wyborze chemioterapii adiuwantowej u chorych na raka okrężnicy w stadium II zaawansowania wg pTNM/AJCC

**Tabela I.** Molekularne i kliniczne cechy raka jelita grubego wg klasyfikacji CMS i sugerowane na tej podstawie możliwości prowadzenia badań nad terapią personalizowaną

	CMS1 ( <i>MSI Immune</i> — MSI immunogeny)	CMS2 ( <i>Canonical</i> — podstawowy nabłonkowy)	CMS3 ( <i>Metabolic</i> — związany z deregulacją szlaków metabolicznych)	CMS4 ( <i>Mesenchymal</i> — zależny od mikrośrodowiska)
Częstość występowania	~15	~40	~15	~30
Lokalizacja guza w jelicie grubym	z przewagą w prawej połowie okrężnicy	z przewagą w lewej połowie okrężnicy i w odbytnicy	z przewagą w prawej połowie okrężnicy	z przewagą w lewej połowie okrężnicy i w odbytnicy
Właściwości komórek raka	hiperzmutowane i hipermetylowane, MSI, przewaga zmutowanego <i>BRAF</i>	CIN, MSS, EGFR+, nadmierna regulacja <i>ERRB2</i>	mieszany MSI/MSS, CIN, deregulacja szlaków metabolicznych, przewaga zmutowanego <i>KRAS</i>	MSS, CIN, zaburzone interakcje pomiędzy komórkami nabłonkowymi i podścieliskowymi
Właściwości mikrośrodowiska	liczne limfocyty T cytotoksyczne i pomocnicze oraz komórki NK	niewielkie nacieki komórek immunologicznych i podścieliskowych	niewielkie nacieki komórek immunologicznych i podścieliskowych	liczne komórki podścieliska, liczne komórki supresorowe: limfocyty T-reg, limfocyty B, komórki pochodzenia mieloidalnego
Rokowanie	dłuższy RFS, po nawrocie krótszy OS	dłuższe RFS i OS	dłuższe RFS i OS	krótsze RFS i OS
Leki do wykorzystania w badaniach klinicznych	inhibitory PD-1 i PD-L1; inhibitory szlaku sygnałowego <i>BRAF</i>	inhibitory szlaku sygnałowego poprzez EGFR, hamowanie nadekspresji białek z rodziny HER	inhibitory szlaków sygnałowych panRAF i MEK w skojarzeniu z inhibitorami torów enzymatycznych	kojarzenie leków immunostymulujących z lekami immunosupresyjnymi

-L/MSS z nieadekwatnym zakresem limfadenektomii i brakiem mutacji *BRAF*, decyzję o zastosowaniu adiuwantowej chemioterapii powinien podjąć onkolog kliniczny, kierując się dodatkowymi przesłankami (wiek, choroby współistniejące, obecne inne ww. kliniczno-patologiczne czynniki ryzyka itp.) i — uwzględniając wolę pacjenta — autor tej pracy na podstawie własnego doświadczenia jest przekonany o zasadności stosowania chemioterapii adiuwantowej w tej grupie pacjentów, o średnim ryzyku nawrotu. Chorzy na raka okrężnicy w stadium IIC powinni otrzymać schemat dwulekowy — FOLFOX lub XELOX [1, 13].

W 2015 r. opublikowano tzw. cechy charakterystyczne dla podtypów molekularnych raka jelita grubego (CMS — *The consensus molecular subtypes of CRC*) [3, 14]. Kryteria te przedstawiono w tabeli I.

Rutynowa analiza przypadków raka jelita grubego (raka okrężnicy i raka odbytnicy) według kryteriów molekularnych CMS pozwoli na bardziej precyzyjne zdefiniowanie populacji pacjentów w II stadium zaawansowania, którzy będą odnosić korzyści z chemioterapii adiuwantowej.

## Podsumowanie

Analizując problem pod kątem ryzyka nawrotu raka oraz wydłużenia DFS i OS za sprawą terapii adiuwantowej, chorzy na raka okrężnicy w II stadium zaawansowania pTNM/AJCC stanowią heterogenną populację pacjentów.

Uważam, że chemioterapię adiuwantową powinien otrzymać każdy pacjent z grupy bardzo wysokiego ryzyka

(IIC) i wysokiego ryzyka (IIA/IIB MSI-L/MSS i nieadekwatna limfadenektomia i mutacja *BRAF*), ale także z grupy średniego ryzyka nawrotu raka (IIA/IIB MSI-L/MSS z adekwatnym zakresem limfadenektomii i z mutacją *BRAF* oraz IIA MSI-L/MSS z nieadekwatnym zakresem limfadenektomii i brakiem mutacji *BRAF*) — po uzyskaniu świadomej zgody chorego. Jeśli onkolog nie ma możliwości uzyskania wyniku niestabilności mikrosatelitarnej ani mutacji genu *BRAF*, dobrze byłoby, aby przekazał pacjenta do ośrodka, który ma dostęp do takich badań, przez co chemioterapia adiuwantowa będzie mogła być optymalnie zastosowana, co z pewnością przełoży się na poprawę wyników leczenia chorych na raka okrężnicy.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała**

Klinika Onkologii i Hematologii CSK MSWiA w Warszawie  
Zakład Profilaktyki Onkologicznej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Żwirki i Wigury 6  
02-091 Warszawa  
e-mail: andrzej.deptala@wum.edu.pl

Otrzymało i przyjęło do druku: 5 lutego 2018 r.

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

## Písmiennictwo

1. Deptała A, Dudzisz-Śledź M. Leczenie adiuwantowe raka jelita grubego. W: *Rak jelita grubego*. Deptała A, Wojtukiewicz MZ (red.). Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2017: 253–273.
2. *AJCC cancer staging manual*. Amin MB, Edge S, Greene F i wsp. (eds.). Chicago: American Joint Committee on Cancer; Springer Int Publ AG, Switzerland, 2017: 251–284.
3. McCleary NJ, Benson AB 3rd, Dienstmann R. *Personalizing adjuvant therapy for stage II/III colorectal cancer*. *ASCO Educational Book*, 2017; 37: 232–245.
4. Casadaban L, Rauscher G, Akilil M i wsp. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. *Cancer* 2016; 122: 3277–3287.
5. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T i wsp. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015; 54: 5–16.
6. 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.
7. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ i wsp. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. *Cancer* 2015; 121: 527–534.
8. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I i wsp. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108. doi: 10.1093/jnci/djv438.
9. Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y i wsp. Chromosomal instability (CIN) phenotype, CIN high or CIN low, predicts survival for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2256–2264.
10. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M i wsp. Prognostic role of *KRAS* and *BRAF* in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 466–474.
11. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G i wsp. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3937–3944.
12. Niedzwiecki D, Frankel WL, Venook AP i wsp. Association between results of a gene expression signature assay and recurrence-free interval in patients with stage II colon cancer in Cancer and Leukemia Group B 9581 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34: 3047–3053.
13. Pahlman LA, Hohenberger WM i wsp. Should the benefit of adjuvant chemotherapy in colon cancer be re-evaluated? *J Clin Oncol* 2016; 34: 1297–1299.
14. Muller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchov Arch* 2016; 469: 125–134.