

Adjuvant treatment of colorectal cancer



L. Simeonova, G. Kurteva

Department of Medical oncology, USHATO-Sofia, Bulgaria

keywords:

adjuvant chemotherapy, colorectal cancer, stage II/III, predictive biomarkers

Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignancy in the world and one of the leading causes of death in cancer patients. Surgical resection is the only radical treatment for locoregional colon cancer. The goal of adjuvant (postoperative) chemotherapy is to eliminate micrometastatic disease and improve survival. The benefit of the adjuvant chemotherapy is clearly demonstrated in stage III CRC (with metastatically involved lymph nodes), while in patients with stage II it remains controversial. In stage III colorectal cancer, 6 months of adjuvant chemotherapy based on oxaliplatin has been accepted as standard for the past 15 years. The IDEA analysis of 6 randomized clinical trials for adjuvant therapy 3 to 6 months of oxaliplatin regimen from 2018 did not confirm the advantage of 3 months of CAPOX (capecitabine, oxaliplatin) or FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin 6 months) in the general population. However, in a subpopulation of low-risk patients with stage III CRC treated with CAPOX, 3-month therapy was as effective as 6-month therapy with lower toxicity. In stage II CRC, where the potential benefit of adjuvant chemotherapy is small, the detection of biomarkers is crucial in making treatment decisions for the patient. Tumors with deficient mismatch repair protein (dMMR) do not benefit from 5-fluorouracil-based chemotherapy. For patients with a high clinicopathological risk, stage II disease, without MMR deficiency and in good general condition, six months of adjuvant chemotherapy is still recommended. In the treatment of rectal cancer, where the risk of local recurrence is higher, chemo-radiation therapy (CRT) is often included in the treatment algorithm in neoadjuvant (preoperative) and adjuvant plan in patients in stage II and III. The benefit of adjuvant chemotherapy for rectal cancer has been extrapolated from adjuvant colorectal cancer studies with similar benefits, depending on the stage of the disease. Further studies are needed to more accurately identify subgroups of patients at risk of recurrence, prognostic factors for response to treatment, and better therapeutic strategies for the treatment of patients with colon and rectal cancer.

АДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ



**Л. В. Симеонова,
Г. Куртева**

Клиника по Медицинска онкология,
УСБАЛО-София

ключови думи:

адювантна химиотерапия, колоректален карцином, стадий II/III, предиктивни маркери

Колоректалният карцином (КРК) е третият по честота от малигнените заболявания по света и респективно една от водещите причини за смъртност при онкологичните пациенти. Хирургичната резекция е единственото радикално лечение на локалорегионалния карцином на дебелото черво. Целта на адювантната (следоперативната) химиотерапия е да премахне микроректатичното заболяване и да подобри преживяемостта. Ползата от приложението на адювантна химиотерапия ясно се демонстрира при стадий III КРК (с метастатично ангажирани лимфни възли), докато при пациенти с II стадий остава противоречива. При III стадий колоректален карцином, 6 месеца адювантна химиотерапия, базирана на оксалиплатин, е приета като стандарт през последните 15 години. Анализът IDEA на 6 рандомизирани клинични проучвания за провеждане на адювантна терапия 3 срещу 6 месеца оксалиплатинов режим от 2018 г., не потвърди предимството на 3-месечно приложение CAPOX (capecitabine, oxaliplatin) или FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) срещу стандарта от 6 месеца в общата популация. Въпреки това при субпопулацията на пациенти с нисък риск III стадий КРК,

лекувани с CAPOX, 3-месечната терапия е също толкова ефективна, колкото и 6-месечната, а и с по-ниска токсичност. Във II стадий КРК, където потенциалната полза на адювантната химиотерапия е малка, откриването на предиктивни биомаркери е от ключово значение при вземането на решения за лечението на пациента. Тумори с дефицит на протеините, възстановяващи несъответствията на базите на ядрената ДНК (MMR), нямат ефект от химиотерапия на базата на 5-флуороурацил. За пациенти с висок клиникопатологичен риск, II стадий на заболяването, без дефицит на MMR системата и в добро общо състояние, шест месеца адювантна химиотерапия все още е препоръчителна. В лечението на ректалния карцином, където рискът от локален рецидив е по-висок, често в лечебния алгоритъм се включва и химио-лъчетерапията (ХЛТ) в неоадювантен (предоперативен) и адювантен план при пациенти във II и III стадий. Ползата от адюванта химиотерапията при карцином на ректума е екстраполирана от адювантни проучвания за колоректален карцином и има сходни ползи в зависимост от стадия на заболяването. Необходими са допълнителни проучвания за по-прецизно идентифициране на подгрупите пациенти с риск от рецидив, прогностични фактори за отговор на лечението и по-добри терапевтични стратегии за лечение на пациенти с карцином на колона и ректума.

Въведение

Колоректалният карцином е третият по честота от малигнените заболявания по света, като приблизително 1.4 млн. души са диагностицирани и почти 700 000 са починали през 2012 г. с тази диагноза^[1]. Обичайно се диагностицира с фиброколоноскопия с биопсия за хистологична верификация. Настоящите предоперативни процедури за стадиране включват освен пълна медицинска анамнеза и физикален статус, кръвна картина, пълн биохимичен профил, серумни туморни маркери (CEA, СА 19-9) и компютърна томография. В случай на ректален карцином се препоръчва и ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на малък таз за по-добро определяне на първичния тумор (T) и регионалните лимфни възли (N). При поставяне на диагнозата 15% от пациентите са с TNM стадии 0 и I, 20-30% – с II стадий, 30-40% – с III стадий и 20-25% – с IV стадий на КРК^[1]. Въпреки че операцията остава крайъгълният камък при лечението на КРК, по-голямата част от пациентите получават адювантна химиотерапия за намаляване на риска от метастатично разпространение и

респективно подобряване на преживяемостта. Адювантната терапия при пациенти във II и III стадий таргетира потенциални микроскопични туморни огнища (микрометастази), извън зоната на първичния тумор, които не се откриват при периперативна оценка по време на резекцията на първичния тумор^[2]. Петгодишната преживяемост на пациентите се определя главно от хистологичния стадий на тумора по време на резекцията. Най-важният прогностичен фактор за оцеляване при пациенти без висцерални метастази е стадият на тумора, определен от дълбочината на проникване на тумора в стената на червата и броя на ангажираните и резцираните лимфни възли^[3] (минимален брой изследвани лимфни възли ≥ 12). Резултат от мета-анализа на над 10 проучвания показва, че всяко двумесечно забавяне на адювантната химиотерапия води до 14% намаление на общата преживяемост, което предполага, че адювантната химиотерапия трябва да се прилага възможно най-скоро^[2].

Адювантна химиотерапия при пациенти с II стадий КРК

Въвеждането на нови цитотоксични агенти като перорални флуоропиримидини, оксалиплатин и иринотекан в схемите на химиотерапия подобри степенята на отговор (ORR), преживяемостта без заболяване (DFS) и общата преживяемост (OS) при пациенти с метастатичен колоректален карцином^[4,5]. Това насърчава проучвания на комбинирани режими в адювантното лечение на метастатично заболяване, особено при пациенти с тумор на стадий III. Самостоятелното оперативно лечение обикновено е достатъчно за пациенти с II стадий, при все това около 20% до 30% от тези пациенти развиват рецидив или органна дисеминация и загиват от метастатично заболяване^[6]. Докато ролята на адювантното лечение е добре установена при пациенти, оперирани в III стадий, няма международен консенсус за тези с II стадий, с негативен нодален статус. По-ниската честота на рецидиви и по-добрата прежи-

Въемост при тези пациенти, води до дискутабилност за ползата от приложение на адюванта химиотерапия. Ръководствата за терапевтично поведение на ASCO препоръчват адювантна химиотерапия при субпопулации от пациенти във II стадий с описаните по-долу статификационни хистопатологични фактори.

Мета-анализ, извършен от канадска група, базиран на 4 187 пациенти, не открива значителна полза за общата преживяемост при адювантна химиотерапия при пациенти с КРК във II стадий (съотношение на риска [RR]: 0.87; 95%CI:0.75-1.01; P=0.07)^[36].

В най-голямото рандомизирано клинично проучване QUASAR^[37] са рандомизирани 3 239 пациенти, разпределени съответно в рамо на активно наблюдение (n=1617) или на терапия с 5-флуороурацил и левковорин (n=1622). 92% от пациентите включени в проучването са с II стадий КРК. С медиана на проследяването от 4.6 години адювантната химиотерапия е свързана със значително намален риск от рецидив на заболяването (RR: 0.78; 95% CI:0.67-0.91; P=0.001) и подобрена обща преживяемост (RR: 0.83; 95%CI:0.71-0.97; P=0.02). Честотата на рецидив на заболяването за 5 години е 22.2% за рамото с химиотерапия и 26.2% за рамо на активно наблюдение. Петгодишната обща преживяемост е 80.3% за групата на химиотерапията и 77.4% за групата за наблюдение.

При клинични проучвания на адювантна терапия за КРК, пациентите със заболяване в IIIA стадий имат значително по-добра преживяемост от пациентите във IIB стадий. Това подкрепя необходимостта от прогностични фактори като микросателитна нестабилност (MSI), които потенциално предсказват туморния

отговор към цитотоксичните агенти^[7]. Идентифицирането на точни и валидирани предиктивни и прогностични маркери помагат при подбора на пациенти с II стадий на КРК, при които приложението на адювантно лечение има клинична полза и оправдана токсичност.

Фактори за стратификация на риска

Доказано е, че множество хистопатологични, клинични, молекулярни или геномни фактори имат потенциална прогностична или предиктивна стойност (или и двете) при адювантна терапия за локорегионален колоректален карцином.

Хистопатология

Според Американската асоциация по клинична онкология (ASCO)^[9] и Европейската асоциация по медицинска онкология (ESMO)^[10] като „високорисков“ колоректален карцином във II стадий се определят случаи, които имат една или повече от следните характеристики: рТ4 стадиране по TNM класификацията; слаба диференциация на тумора; перфорация; лимфоваскуларна инвазия; периневрална инвазия; недостатъчен брой изследвани лимфни възли и близки, неопределени или положителни резекционни граници след операция. Тези характеристики са широко проучени и резултатите са имплементирани в клиничната практика.

Възраст

За пациенти в напреднала възраст адювантната химиотерапия поставя резонни въпроси относно ефикасността и поносимостта на

лечението. Голямо проучване обединява седем рандомизирани клинични проучвания, които изследват прилагането на адювантна химиотерапия (5-флуороурацил (5-FU) и левковорин (LV) или 5-флуороурацил и левамизол) на пациенти с КРК във II и III стадий. Установено е, че ползите за общата преживяемост (OS) и преживяемостта, свободна от заболяване (DFS), а също и честотата на нежеланите събития при пациенти на 70 и повече години, са подобни на тези в други възрастови групи^[11]. Това показва, че възрастта сама по себе си не е показател за вземане на клинично решение, тъй като се наблюдава голяма хетерогенност във физическите характеристики на пациентите. Комбинацията 5-FU/LV като адювантно лечение се приема за ефективен вариант за всички пациенти в III стадий, независимо от възрастта. Добавянето на оксалиплатин при пациенти над 70 години няма съществена полза по отношение на общата преживяемост, а само по отношение на свободната от заболяване преживяемост по данни от проучването MOSAIC^[12]. По отношение на токсичността е доказано, че възрастта на пациента не оказва влияние върху изявата на гадене, диария, стоматит, но пациентите в напреднала възраст имат повишен риск от хематологични токсичности.

Първична локализация – ляв/ десен колон

Първичната локализация на КРК (десностранен или левостранен карцином) се превърна във важна тема за дискусия като метод за стратификация. Анатомично десностранните тумори са локализиран по протежение от цекума до проксималните две трети от колон трансверзум;

а лявостранните са в областта от дисталната една трета на колон трансверзум и флексурата на лиеналис до ректума^[13]. Смята се, че разликата се корени в ембриологичния произход на тъканта на дебелото черво (и респективно малигнените тъкани), тъй като десният колон е получен от първичното средно черво, а левият се развива от първичното задното черво. В метастатичен аспект десностранните тумори са свързани с по-лоша прогноза^[14]. При тези пациенти заболяването започва с по-дискретна симптоматика, което често води до авансирало заболяване при диагноза^[13]. Молекулярните и генетичните различия на база първичната локализация са все още в етап на изследване, като се търси корелация и в контекста на адювантната терапия за локарегионално заболяване.

Геномно профилиране

Данните от Националното хирургично адювантно проучване на гърдата и стомашно-чревния тракт (NSABP) C-07 показват, че геномно профилиране с помощта на анализа OpcoType dx (Genomic Health, Redwood City, CA, USA) може да подобри прогнозирането на риска при високорискови резецирани пациенти с карцином на дебелото черво във II и III стадий^[15].

SoloPrint (Agendia, Амстердам, Холандия) е друг идентифициращ генна експресия тест, подобен на OpcoType dx, който значително подобрява прогностичната точност в стадий II, независимо от други клинични фактори, което го прави потенциално полезен за идентифициране на високорисково заболяване във II стадий с полза от приложение на адювантната терапия^[16]. Друг

подобен геномен тест, който се използва за стратификация на риска във II стадий е GeneFx (Med BioGene, Ванкувър, Британска Колумбия).

За съжаление, няма значими доказателства, че някои от тези тестове може да предскаже потенциалната полза от адювантната химиотерапия и респективно да бъде валидиран за приложение в клиничната практика. Въпреки това тези постижения предполагат водеща роля, която геномиката ще играе за в бъдеще в клиничните насоки за адювантна терапия и като цяло лечението на колоректалния карцином.

Микросателитна нестабилност (MSI) и дефицит на MMR протеини

Микросателитната нестабилност (MSI) е промяна в дължината на микросателитната ДНК поради инсерция или делеция на повтарящи се единици – от 1 до 5 нуклеотида, вследствие на дефекти в гените за възстановяване на несъответствие в ДНК (MMR) или метилиране на техните промотори^[8]. При спорадичния КПК са установени три туморни фенотипа: микросателитно стабилен (MSS), с ниска честота на MSI (MSI-L) и с висока честота на MSI (MSI-H). Туморите с микросателитна нестабилност (MSI) са по-често проксимални, слабо диференцирани, муцинозни и показват значителна лимфоцитна инфилтрация^[8]. Ракът на дебелото черво с висока честота на MSI (MSI-H) има клинични и патологични характеристики, които го отличават от микросателитни стабилни тумори (MSS). Установено е, че MSI-H се откриват по-често при пациенти във II стадий, отколкото при такива в III стадий^[18]. Това отчасти може да обясни ограниче-

ната полза от приложение на 5-флуороурацилова адювантна химиотерапия при пациенти във II стадий.

Редица проучвания потвърждават прогностичния ефект на фенотипа с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) (hMSH2 или hMLH1) при КПК. В многовариабелен анализ на рандомизирани адювантни проучвания с общо 2 141 пациенти с колоректален карцином във II и III стадий, се вижда, че в сравнение с пациентите с микросателитно стабилни (MSS) тумори, пациентите с тумори, показващи MSI, са имали статистически значими подобрения в DFS (коефициент на риск – HR: 0.73; 95%CI: 0.59 до 0.91; p=0.004) и OS (HR: 0.73; 95%CI: 0.59 до 0.90; p=0.004)^[17]. Корелацията на MSI-статуса с подобрение в резултатите се наблюдава при пациенти във II и III стадий, но е статистически значима само в III стадий, в сравнение с такива с MSS (HR за DFS: 0.76; 95%CI: 0.58 до 1.00; p=0.047; HR за OS: 0.76; 95%CI: 0.59 до 0.99; p=0.041).

По отношение на MMR протеините като ефективен прогностичен маркер се наблюдава асоциация на дефицитен MMR (dMMR), с подобрение на DFS и OS при пациенти с II и III стадий КПК, които не са получавали адювантна химиотерапия на база 5-FU (HR за DFS: 0.51; 95%CI: 0.29 до 0.89; p=0.009); (HR за OS: 0.47; 95%CI: 0.26 до 0.83; p=0.004). Пациентите, получили терапия на базата на 5-FU, не са имали разлика в показателите и респективно клинична полза от приложението му^[17].

Циркулираща туморна ДНК (ctDNA)

Циркулиращата туморна ДНК (ctDNA) се намира в кръвта на пациентите с малигнено заболяване в

резултат на неопластична клетъчна некроза и освобождаване на ДНК. Напоследък интересът към ctDNA като потенциален диагностичен и прогностичен маркер, маркер за рецидив на заболяването и оценка на отговор към прилаганата терапия нараства^[19]. Многобройни проучвания оценяват клиничната ефикасност на ctDNA като обещаващ диагностичен маркер. През 2019 г. *Осуми и колектив*^[20] направиха преглед на ролята на ctDNA при КРК и установиха, че пациентите с откриваема ctDNA в плазмата в сравнение с тези без такава, са имали по-лоша OS и свободна от прогресия преживяемост (PFS). В допълнение отсъствието на ctDNA след резекция е свързано с подобрена прогноза и по-нисък риск от рецидив. Те установяват също, че повишеното присъствие на мутации в ctDNA е показателно за резистентност към терапия или предстоящ неуспех на лечението^[20]. *Д-р Тие и кол.*^[21] впоследствие констатира по-ниска преживяемост без рецидиви, когато се открива ctDNA при пациенти с КРК във II стадий след резекция и след проведена агювантна химиотерапия.

Агювантна терапия, базирана на 5-флуороурацил

През 1990 г. предимствата на агювантната химиотерапия бяха демонстрирани за пръв път в основополагащото проучване на Моертел и колектив при пациенти с колоректален карцином, оперирани в III стадий. Проучването демонстрира подобрена преживяемост и намален риск от локален рецидив след приложение на 12-месечна агювантна химиотерапия с 5-FU и левамизол срещу актив-

но наблюдение след радикална R0 оперативната интервенция^[22]. 5-FU е пиримидинов аналог, който инхибира тимидилат синтазата (TS) (участваща в de novo синтеза на тимидин) и се инкорпорира в РНК и ДНК, като така инхибира синтеза и респективно функцията на ДНК. Повече от 85% от приложеното лекарство се инактивира от дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), експресирана главно в черния дроб. Някои мутации в DPD при около 2% от общата популация могат да доведат до сериозна животозастрашаваща токсичност. Тези мутации не се изследват рутинно, но при непоносимост на пиримидинови аналози е препоръчителен допълнителен анализ на DPD- мутационния статус.

Последващи клинични проучвания показваха, че 5-FU в комбинация с левковорин (LV) е по-добра терапевтична опция^[23,24], с приложение на 6-месечна терапия, гостатъчна за постигане на сходна обща преживяемост в сравнение с 12 месеца приложение на левамизол с 5-FU^[25]. Левковорин (LV) или фолинова киселина засилват антитуморната активност на 5-FU. Сравнение на месечния болусен режим FU/LV (болус 5FU, последван от LV за 15 минути) с два пъти месечно приложена инфузия LV5FU2 (LV за 2 часа, последван от болус 5-FU, последван от непрекъсната инфузия на 5-FU в продължение на 2 дни) при 905 пациенти със стадий II (43%) или III (57%) при карцином на дебелото черво се доказва, че режимът с продължителна инфузия е по-малко токсичен LV5FU2, особено по отношение на хематологични и стомашно-чревни събития ($P < 0.001$)^[26]. Не се наблюдава значителна разлика в DFS и OS при 6-годишно проследяване. С болусно инжектиране на 5-FU се достига максимална концентрация

в плазмата и костния мозък 100-1000 пъти по-висока, отколкото при непрекъснатата инфузия. Инфузионните 5-FU режими обаче са оценени като толкова ефикасни, колкото и болус режимите с по-малко токсичност^[27]. Като предпочитан режим в клиничната практика се откроява този на клиниката Майо с 5-дневно приложение на 425 mg/m² 5-FU продължителна инфузия в комбинация с 20 mg/m² левковорин, 1-5 ден в 4 или 5 седмичен цикъл.

Две са пероралните форми на 5FU – капецитабин и урацил/мегафур (UFT), които са показали ефикасност при колоректален карцином, сравнима с болус схемите 5-FU/LV^[28]. След перорално приложение капецитабинът се абсорбира бързо с плазмени концентрации с пик след 1.5 часа^[27]. Фармакокинетиката му обаче до голяма степен зависи от дозата.

Две проучвания изследват ефикасността на пероралните флуоропиримидини като агювантна терапия при рак на дебелото черво. Дизайнът на проучването X-ACT целю да демонстрира еквивалентността на капецитабин (2500 mg/m²/дневно, 14-21 дни) и болус 5-FU/LV по отношение на DFS при пациенти с КРК в III стадий. След средно проследяване от 6.9 години и двете лечения показват сходна ефикасност по отношение на DFS и OS^[30]. Крайната цел за подобрение на DFS на капецитабин в сравнение с 5-FU/LV е постигната (HR: 0.87; 95%CI:0.75-1.00; $P < 0.001$ за еквивалентност)^[29]. Тази констелация се запазва и при резултатите за 5-годишната преживяемост, свободна от заболяване, съответно с 60.8% срещу 56.7%. Профилът на плазмената концентрация на капецитабин, прилаган два пъти дневно в продължение на 14 дни, е по-близък до този при не-

прекъсната инфузия на 5-FU със значително по-ниски степени на диария, стоматит, неутропения, гадене, алоpecia и фебрилна неутропения^[30].

Урацил/тегафур и перорален LV се оценяват в проучването NSABP C-06 при пациенти с КРК във II стадий (47%) и III стадий (53%). Повече от 1000 пациенти са рандомизирани да получават UFT с LV перорално или венозно 5FU с LV. Средната продължителност на проследяването е 62.3 месеца. Няма значителна разлика в преживяемостта без заболяване, както и в профилите на токсичност на двата режима^[31]. Тъй като UFT не е лицензиран, само приложението на капецитабин е интегрирано в адювантната терапия на колоректалния карцином в рутинната клинична практика.

Комбинирани режими

Хипотезата, че анти туморната активност на комбинирания режим, включително такива с оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб, цетуксимаб, прилагани при метастатично заболяване, би довела до по-добър резултат и в адювантен аспект, се оказа грешна. Иринотеканът и таргетните медикаменти не доказваха своята ефективност и безопасност при адювантно лечение на карцинома на колона и ректума. Комбинираните режими с оксалиплатин обаче намират своето място в терапевтичния алгоритъм.

Оксалиплатинът е платиново съединение, което упражнява своя ефект чрез развитието на ковалентни връзки с клетъчна ДНК, което води до прекъсвания в ДНК веригата, компрометираща синтеза на нови вериги, активира имунологични реакции и резултира в апоптоза на туморна-

та клетка^[32]. Добавянето на оксалиплатин към 5-FU подобрява резултатите при пациентите в адювантен аспект.

В многоцентровото международно проучване на оксалиплатин с 5-флуороурацил и левковорин в адювантното лечение на колоректален карцином (MOSAIC) се сравнява режим на болусно и продължително приложение на 5-FU, комбиниран с LV спрямо същия режим плюс оксалиплатин (FOLFOX4). Значително подобрение в 3-годишната DFS се наблюдава в рамото, съдържащо оксалиплатин. Тригодишната свободна от заболяване преживяемост е съответно 72.9% (95% доверителен интервал, 70.2-75.7) и 78.2% (95% доверителен интервал, 75.6-80.7), което води до 23% намаляване на относителния риск от рецидив в рамото на FOLFOX4 ($P=.002$)^[33]. Въз основа на тези открития режимът FOLFOX4 се превърна в новото стандартно адювантно лечение за пациенти с рак на дебелото черво в стадий III и до момента.

Проучването C-07 на Националния хирургически адювантен проект за гърда и стомашно-чревен тракт (NSABP) оценява добавянето на оксалиплатин към седмичен режим на Розуел Парк – болус 5-FU/LV (FLOX)^[33]. Над 2000 пациенти са рандомизирани, като пациентите във II стадий са 29%, а пациентите в III стадий са 71%. Средната продължителност на проследяването е била 34 месеца. Наблюдава се подобрение на DFS при FLOX срещу 5-FU/LV с HR 0.80 (95% доверителен интервал, 0.69-0.93), което води до намаляване с 20% на риска от рецидив на заболяването при използване на FLOX ($P=.004$). Тази корелация на DFS се запазва и на 4^{-та} година, респективно 67.0% за 5-FU/LV

и 73.2% за FLOX. Значително повече са пациентите на терапия с FLOX, които са хоспитализирани по повод на диарийен синдром (5.5% срещу 3%, $P=0.01$). Особено внимание се изисква при пациенти с диария относно възможната необходимост от прекъсване на лечението или корекция на дозата. Въз основа на резултатите от горепосочените проучвания, режимите FLOX и FOLFOX4 се прилагат като адювантна терапия след операция R0 за пациенти с КРК в III стадий.

Анализ на клинично проучване фаза III, сравняващо капецитабин плюс оксалиплатин (XELOX) с болус 5-FU/LV като адювантно лечение при пациенти с карцином на дебелото черво в III стадий, показва, че пациентите в рамото на XELOX имат подобрение от 3-годишна свободна от заболяване преживяемост в сравнение с 5-FU/LV^[34]. Пациентите, получаващи XELOX, са имали по-малко нежелани реакции като диария, алоpecia и повече невросензорна токсичност, повръщане и синдром ръка-крак, отколкото пациентите, получаващи 5-FU/LV. Всички тези проучвания предполагат, че FOLFOX и XELOX FLOX могат да се използват взаимозаменяемо в контекста на адювантно лечение.

Продължителност на адювантната химиотерапия

Рандомизираното международно проучване фаза III MOSAIC демонстрира, че комбинираната химиотерапия със стандартна 6-месечна продължителност при стадий III резециран карцином на дебелото черво е свързана със значителни подобрения в DFS и OS. Приложението на оксалиплатин обаче е свързано с

дозозависима периферна сензорна невротоксичност^[38].

В анализа на сътрудничеството IDEA, проспективен, предварително планиран, обобщен анализ на данните шест рандомизирани, фаза III клинични проучвания, се оценява неинферорността на адювантната терапия с FOLFOX (флуороурацил, левковорин и оксалиплатин) или CAPOX (капецитабин и оксалиплатин), прилагани в продължение на 3 месеца спрямо 6 месеца сред пациентите с КРК в III стадий. Анализът включва 12 834 пациенти със сравними туморни характеристики. От тях 40% са получили CAPOX и 60% са получили FOLFOX. Неинферорността на 3 месеца в сравнение с 6-месечното лечение не е потвърдена в общата популация на проучването [HR:1.07; 95%CI: 1.00 до 1.15 (горната граница на CI границата е 1.12)], но се наблюдава при CAPOX (HR:0.95; 95%CI: 0.85 до 1.06), а не при FOLFOX (HR:1.16; 95%CI: 1.06 до 1.26). При пациенти с нисък риск от рецидив (T1-3 и N1), 3-месечната терапия е неинферорна в сравнение с 6-месечната и за двата режима, като 3-годишните DFS са съответно 83.1% и 83.3% (HR:1.12; 95%CI: 0.90 до 1.12). И обратно, при пациенти с висок риск от рецидив, 6-месечната продължителност на терапията е с по-добра свободна от заболяване преживяемост от 3-месечната (64.4% срещу 62.7% за комбинирани те лечения; HR:1.12; 95%CI: 1.03 до 1.23; $p=0.01$ за превъзходство)^[39].

Въз основа на гореописаните резултати, ASCO препоръчва 6-месечна продължителност на адювантната терапия, съдържаща оксалиплатин, за пациенти със стадий III КРК с висок риск от рецидив (T4 или N2, или и двете). За пациенти с нисък риск от рецидив (T1-3 и N1) може да се

предложи или 6 месеца, или 3 месеца адювантна химиотерапия въз основа на потенциално намаляване на нежеланите събития и липса на значителна разлика в DFS с 3-месечния режим. Експертната група на ASCO съветва споделен подход за вземане на решения, като се вземат предвид характеристиките, стойностите и предпочитанията на пациента и се обсъждат потенциалните ползи и рискове, свързани с продължителността на лечението.

Ако се вземе решение за лечение на КРК във II стадий с 5-FU, стандартната продължителност на лечението е 6 мес. Клиничното изпитване int-0089 не установи значителна разлика в DFS или OS между 6-месечното и 12-месечното приложение на 5-флуороурацил-базирана схеми на лечение^[40]. В проучването MOSAIC се наблюдава значително увеличение на DFS при пациентите със стадий III КРК, но не и при тези със стадий II КРК (HR:0.80; 95%CI: 0.56 до 1,15). Независимо от това, изчисленият DFS за пациенти във II стадий на заболяване е 84.3% само с 5-FU и увеличава до 87%, когато се добави оксалиплатин^[38].

Ректален карцином

Като се имат предвид по-високият процент на локален рецидив и по-ниската обща преживяемост на пациенти с ректален карцином, мултимодалният подход при тези пациенти е от първостепенно значение. В началото на 90-те години стандартът на лечение след хирургична резекция при локално авансирало заболяване (T3-4) и/или положителен нодален статус е следоперативна химио/радиотерапия с капецитабин, тъй като е установено, че подобря-

ва както локалния контрол, така и общата преживяемост в сравнение с активно наблюдение след оперативна интервенция^[35]. Напоследък предоперативната химио/радиотерапия се превърна в предпочитан подход при авансирал карцином на ректума, на база резултатите от рандомизирано клинично изпитване, проведено от *Cauper и колектив*. Въпреки че това проучване не показва разлика в общата преживяемост, се установява намаляване на локалните рецидиви (6% спрямо 13%) при пациенти, получаващи предоперативна 5FU-базирана химио/радиотерапия в сравнение с постоперативна химио/радиотерапия^[35].

В ерата на неоадювантното приложение на ХЛТ при лечението на ректалния карцином, обикновено се препоръчва адювантна химиотерапия при пациенти в стадий II и III. Изборът на режим се основава на първоначалното клинично стадирание, прогнозирана периферна граница на резекция (CRM) и патологична оценка на хирургичния резектат. За пациенти с по-висок риск, гублет на основата на оксалиплатин като FOLFOX или XELOX е стандарт в клиничната практика. Приложението на 5-FU/LV или капецитабин са алтернативи в други случаи, особено за пациенти, при които има значителен отговор на проведената неоадювантна химио/лъчетерапия с 5-FU. При тези пациенти продължителността на адювантната химиотерапия следва да бъде четири месеца, като продължение на едномесечната предоперативна химио/радиотерапия.

Заключение

През последните три десетилетия

лечението на колоректалния карцином претърпя съществена еволюция. Предвид обхвата и хетерогенността на колоректалния карцином, извеждането на заключения относно употребата и продължителността на адювантната химиотерапия за стадий II и III на заболяването се оказва предизвикателство. Както се демонстрира в многобройни клинични проучвания, „златният стандарт“ на адювантно лечение за рак на дебелото черво в стадий III е режим, съдържащ оксалиплатин, като FOLFOX или XELOX. Приложението на адювантната терапия при II стадий остава противоречиво поради липсата на валидирани стратификационни фактори за селекция на конкретна субпопулация, при която отношението полза-риск е оправдано.

Установени са множество насочващи характеристики (като латералност, геномно профилиране и различни молекулярни маркери) с цел прецезиране на терапевтичния подход. Продължителността на адювантната терапия също остава предмет на дискусия. Анализът на последните проучвания за продължителността на адювантната химиотерапия на базата на оксалиплатин (3 месеца спрямо 6 месеца) показва, че продължителността на лечението с FOLFOX трябва да остане 6 месеца, но CAPOX може да се прилага в продължение на 3 месеца при наличие на нискорискови характеристики във II и III стадий на КРК. При ректален карцином се препоръчва адювантна химиотерапия след неоадювантно лъче/химиолечение и

хирургия при II и III стадий на заболяването. Изборът на режим трябва да се основава на първоначално клинично стадиране, предвидената периферна граница на резекция (CRM) и патологична оценка. Напредъкът на научните изследвания в медицинската онкология тепърва предстои. По-добро разбиране на туморната генетика и биологията на индивида, ще позволи системната терапия да бъде съобразена с конкретни молекулярни характеристики на тумора, като същевременно се намали токсичността за нормалната тъкан. ■

книгопис:

На разположение в редакцията