

# Adjuvantná chemoterapia kolorektálneho karcinómu

MUDr. Vanda Ušáková, PhD., RNDr. Zdena Bartošová, CSc.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Zlepšujúce sa podmienky diagnostiky a skríningu kolorektálneho karcinómu majú za následok pribúdanie ochorení vo včasných štádiách. Klinický onkológ stále častejšie rieši otázky adjuvantnej liečby kolorektálneho karcinómu, jej benefitu a hľadá odpovede pre svojich pacientov kedy a z akej liečby budú profitovať pri primeranom liečebnom riziku. Práve včasne diagnostikované ochorenie má najlepšie prognostické ukazovatele. Zákernosť ochorenia a vysoký percentuálny počet recidív nás núti neuspokojovať sa s našimi výsledkami. Algoritmus, presná diagnostika, liečba (chirurgická, rádioterapia, chemoterapia), zhodnotenie jej efektu ostávajú pevné piliere onkológie ako takej. Ani tu však vývoj nezastal, rozvíja sa genetická diagnostika, vyšetovanie cirkulujúcich nádorových buniek a zobrazovacích modalít s cieľom presne určiť rozsah ochorenia, prediktívne a prognostické faktory a následne začať adjuvantnú liečbu.

**Kľúčové slová:** kolorektálny karcinóm, adjuvantná liečba.

## Adjuvant chemotherapy of colorectal cancer

Improving conditions of colorectal carcinoma diagnosis and screening have resulted in increasing number of diseases in their early stage. Frequently, clinical oncologists have to resolve questions regarding to adjuvant treatment of colorectal carcinoma, its benefits and they seek answers for patients about what kind of therapy is suitable for them considering the relevant health risks. Particularly the early diagnosed disease has shown the best prognostic indicators. Harmfulness of the disease and high percentage of its recurrence makes our results unsatisfactory. Algorithm of exact diagnosis, treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy) and evaluation of its effects keeps on forming the basis of oncology in general. However, the progress in this area hasn't stopped, the genetic diagnosis has been developing as well as examination of circulating malignant cells and imaging modalities with the aim to define accurately the seriousness of disease, predictive and prognostic factors and subsequently initiate of adjuvant treatment.

**Key words:** colorectal cancer, adjuvant treatment.

Incidenca kolorektálneho karcinómu na Slovensku patrí k najvyšším na svete, podľa hlásenia z Národného onkologického registra SR z roku 2006 to bolo: 1 891 mužov a 1 409 žien. Ochorenie dominuje vo vyššom veku, s nápadne narastajúcim rizikom po 50-om roku a najvyšším výskytom v siedmej dekáde života. Podmienkou úspešnej liečby je diagnostika ochorenia vo včasnom štádiu. Liečba v každom štádiu má svoje špecifiká a zohľadňuje benefit adjuvantnej liečby pri primeranom riziku. Nové údaje o relapsoch ochorenia a prežívaní pacientov sa využili na úpravu klasifikácie stagingu kolorektálneho karcinómu.

V 7. vydaní AJCC TNM klasifikačného systému pre kolorektálny karcinóm je niekoľko nových zmien, ktoré spresňujú iničiálne štádium ochorenia. Zmeny sa týkajú II., III. a IV. štádia ochorenia.

Podľa tejto 7. edície T4 lézie delíme na T4a lézie (tumor penetrujúci viscerálne peritoneum) a T4b lézie (tumor invadujúci alebo adherujúci na okolité orgány alebo štruktúry). Bola zavedená samostatná kategória N1c, ktorá definuje satelitný tumorózny depozit (TD) pri neprítomnosti postihnutia lymfatických uzlín. Samotné postihnutie lymfatických uzlín sa modifikuje podľa počtu regionálnych metastatických lymfatických uzlín. V štádiu N1 máme podskupiny N1a (mts v 1 LU) a N1b (mts v 2 – 3 LU).

Štádium N2 sú podskupiny N2a (mts v 4 – 6 LU) a N2b (mts v 7 a vyššom počte postihnutých LU).

Na základe toho druhé štádium delíme na IIA (T3N0M0), IIB (T4aN0) a IIC (T4bN0). V III. štádiu N1 lézie v T4bN1 pôvodne klasifikované ako IIIB boli preklasifikované ako IIIC. Podobne skupina N2 lézií, pôvodne klasifikovaná ako IIIC štádiu má vlastnosti bližšie iných skupín. Preto T1N2 skupina bola reklasifikovaná ako IIIA a skupiny T1N2b T2N2a – b a T3N2a ako IIIB.

## I. štádium kolorektálneho karcinómu

V klinickej praxi sa stále častejšie objavujú pacienti s karcinómami v polype a s T1 štádiami, u ktorých nie je nejasné, či bolo ochorenie kompletne odstránené, predovšetkým pri endoskopických výkonoch. Podmienkou úspešnej endoskopической liečby je označenie lôžka po polypektómii podozrivých polypov, presná patologická klasifikácia s popisom pT, gradingu, invázie nádoru do lymfatických ciev a cievného zásobenia. Polypektómia musí spĺňať kritérium R0 resekcie s voľným resekčným okrajom. Ak takéto neoplázie v polypoch spĺňajú podmienky dobre diferencovaných, kompletne odstránených nádorov, bez invázie do lymfatických uzlín a ciev pokračuje sa ďalej sledovaním pacienta. U ostatných pacientov je jedinou liečebnou metódou operač-

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (3): 161–165

né odstránenie nádoru, resp. označenej lokality. Chemoterapia u týchto pacientov nie je indikovaná a 5-ročné prežívanie dosahuje 85 – 95 %.

## II. štádium kolorektálneho karcinómu

Situácia je komplikovanejšia u pacientov v II. štádiu. Vo všeobecnosti, podobne ako v I. štádiu, platí, že základom kurability je chirurgická liečba, ktorej súčasťou je regionálna lymfadenektómia. Resekčná línia by mala zohľadňovať lymfatickú drenáž, keďže metastázy sa šíria tangenciálne a môžu byť až do 10 cm od tumoru, kým z hľadiska primárneho tumoru postačuje resekčná línia 2 centimetre. Dostatočný počet vyšetrených uzlín (najmenej 10 – 14) má vplyv na 5-ročné prežívanie a je dôležitý na spresnenie pooperačného rozsahu ochorenia.

Možnosti chirurgickej liečby sú značne modifikované v rekte, kde je distálna resekčná línia hlavným limitujúcim faktorom kurabilnej resekcie a sledujú aj obvodové resekčné okraje (*circumferential resection margins*). Využitie staplerov pri operačných postupoch a anatomické pomery umožnili aplikovať postup s resekčným okrajom 1 – 2 cm od nádoru, čo je mimoriadne dôležité pri nádoroch distálnej tretiny rekta. U obvodových resekčných okrajoch sa za negatívny považuje okraj väčší ako jeden milimeter, pretože pri resekčných obvodových okrajoch

1 mm a menších je signifikantne zvýšené riziko lokálnej rekurencie, a takýto okraj by mal byť klasifikovaný ako pozitívny. Totálna mezorektálna excízia (TME) znižuje počet lokálnych rekurencií a dnes je štandardnou súčasťou chirurgie pri karcinómoch rekta (2).

Názory na prínos adjuvantnej chemoterapie v II. klinickom štádiu ostávajú naďalej nejednotné a uprednostňuje sa individuálny prístup. Približne 20 % pacientov v II. štádiu ochorenia po kuratívnom chirurgickom zákroku má relaps ochorenia do piatich rokov. Sú vypracované kritériá, podľa ktorých treba liečbu zvažovať, ale nie je záväzná táto liečbu aplikovať.

Na základe viacerých štúdií v minulosti sa liečba na báze fluoropyrimidínov nepreukázala dostatočne opodstatnená a komplikácie liečby prevýšili jej benefit, ktorý je približne 3 – 5 %. Efekt chemoterapie bol predmetom sledovania u množstva pacientov v randomizovaných štúdiách, ktoré ho nepotvrdili.

V štúdií INT-0035 boli pacienti randomizovaní do ramena s 5-FU a levamisolom alebo boli len observovaní po chirurgickom zákroku. V sledovaní bolo identické 7-ročné prežívanie v oboch skupinách (77 %) (3). Štúdia QUASAR zahŕňala 3 239 pacientov s nádorom kolónu a rekta, väčšina z nich mala štádium DUKES B (91 %). Pri adjuvantnej chemoterapii bola pozorovaná 22 % redukcia rizika rekurencie a 18 % redukcia smrti, čo v 5-ročnom prežívaní znamenalo absolútny benefit liečby v 3 – 4 % (4). Vzhľadom na rozporuplné závery použitia adjuvantnej liečby v II. klinickom štádiu prebehlo retrospektívne zhodnotenie 37 štúdií a 11 meta-analýz publikovaných od roku 1987 (5). Pri chemoterapii bolo dosiahnuté zlepšené bezrelapsové prežívanie (5 – 10 %), ktoré sa ale v konečnom dôsledku neprenieslo do celkového prežívania a navyše riziko úmrtia bolo 0,87 (P = 0,07).

Na základe tejto a výsledkov viacerých randomizovaných štúdií ASCO neodporúča rutinné podávanie chemoterapie v II. klinickom štádiu kolorektálneho karcinómu.

Oxaliplatinové režimy, ktoré sú indikované v III. klinickom štádiu, nedokázali významnejší prínos v liečbe II. klinického štádia. V štúdií MOSAIC bolo zaradených 40 % pacientov v II. štádiu ochorenia, ktorí na ramene FOLFOX dosiahli zlepšené 5-ročné bezrelapsové prežívanie (84 vs. 80 %), ale bez zlepšenia celkového prežívania (87 % v oboch ramenách).

Vyššie riziko recidívy s horšou prognózou ochorenia je pri iniciálne T4 tumoroch, nízko diferencovaných (zahŕňajúc prstencovo bunkový a mucinózny), lymfovaskulárnej a perineurálnej invázii, pri obštrukcii alebo perforácii, nedostatočnom počte vyšetrených lymfatických uzlín (menej ako 10 – 14), pozitívnych resekcčných okrajoch a zvýšenej predoperačnej hodnoty CEA. Práve takíto vyselektovaní „high-risk“ pacienti, môžu profitovať z adjuvantnej liečby, ako

**Tabuľka 1.** Príklad rozšírených zmien v AJCC (American Joint Committee on Cancer) stagingu pre II. a III. štádium na základe SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) údajov o kolonických nádoroch (1).

Kategória	SEER, relatívne 5-RP		TNM klasifikácia		SEER, pozorované 5-RP	
	Kolon	SE	6. edícia	7. edícia	Kolon	SE
TN						
T1N0	97,4	0,6	I	I	78,7	0,5
T2M0	96,8	0,6	I	I	74,3	0,4
T3N0	87,5	0,4	IIA	IIA	66,7	0,3
T4aN0	79,6	1,0	IIB	IIB	60,6	0,8
T4bN0	58,4	1,3	IIB	IIC	45,7	1,0
T1 – 2N1a	90,7	1,5	IIIA	IIIA	73,7	1,2
T1 – 2N1b	83,0	2,0	IIIA	IIIA	67,2	1,6
T1 – 2N2a	79,0	3,6	IIIC	IIIA/IIIB	64,7	3,0
T3N1a	74,2	0,8	IIIB	IIIB	58,2	0,6
T4aN1a	67,6	2,0	IIIB	IIIB	52,2	1,5
T3N1b	65,3	0,8	IIIB	IIIB	51,7	0,6
T1 – 2N2b	62,4	6,5	IIIC	IIIB	51,8	5,3
T4aN1b	54,0	1,9	IIIB	IIIB	42,1	1,5
T3N2a	53,4	1,0	IIIC	IIIB	42,8	0,8
T4aN2a	40,9	2,1	IIIC	IIIC	32,5	1,7
T3N2b	37,3	1,2	IIIC	IIIC	30,4	0,9
T4bN1a	38,5	2,2	IIIB	IIIC	30,6	1,8
T4bN1b	31,2	2,0	IIIB	IIIC	25,4	1,6
T4bN2a	23,3	2,1	IIIC	IIIC	18,3	1,6
T4aN2b	21,8	2,2	IIIC	IIIC	17,5	1,7
T4bN2b	15,7	1,9	IIIC	IIIC	12,9	1,5

\* 5-RP päť ročné prežívanie

to bolo pri subanalýze v štúdií MOSAIC, kde bolo dosiahnuté zlepšenie bezrelapsového prežívania o 7 % na ramene s FOLFOX režimom (6).

### III. štádium kolorektálneho karcinómu

Približne 40 – 50 % pacientov v III. štádiu má napriek kuratívnejmu chirurgickému zákroku reziduálne mikrometastatické ochorenie, ktoré sa môže neskôr klinicky manifestovať lokálnou recidívou alebo vznikom vzdialených metastáz. Cieľom adjuvantnej liečby je eradikovať tieto mikrometastázy, a tým zlepšiť liečebné výsledky. Pre chirurgickú liečbu platia rovnaké princípy ako v II štádiu.

#### Adjuvantná chemoterapia v III. štádiu (N pozitívita)

NSABP C-01 bola prvá väčšia štúdia, ktorá potvrdila významný benefit adjuvantnej chemoterapie (režim MOF: metyl-CCNU, vinkristín, 5-FU) oproti samotnej chirurgickej liečbe v 5-ročnom celkovom prežívaní. Začiatkom 90.-tych rokov až donedávna boli štandardom liečby fluoropyrimidíny (5-FU) s moduláciou kalcium leukovorínom (LV), ktoré majú vplyv na zlepšenie 5-ročného prežívania o 5 – 12 % (7).

Porovnaním jednotlivých foriem aplikácie 5-FU/LV, t. j. bolusovej („Mayo“, „Roswell Park“ režimy) a kontinuálnej infúzie nie je významný rozdiel v bezrelapsovom a celkovom prežívaní, avšak spektrum

**Tabuľka 2.** Selektácia pacientov s vysokým rizikom (*high risk stage*) v II. štádiu.

Nízko diferencovaný tumor
Lymfovaskulárna invázia
Perineurálna invázia
Obštrukcia a perforácia tumoru (T3, T4)
Nízky počet vyšetrených LU (< 12)

toxicity je rozdielne, s vyšším výskytom hnačiek a závažných neutropénií pri bolusových režimoch (8).

Perorálne fluoropyrimidíny (kapecitabín, UFT) zvyšujú pohodlnosť aplikácie a liečebné možnosti. Svojou efektivitou sú ekvivalentné 5-FU/LV bolusovým režimom (štúdia X-ACT), s tendenciou superiority v prospech kapecitabínu pri 4,3-ročnom bezrelapsovom prežívaní (DFS): (HR = 0,87 [95 % CI, 0,75 – 1,00], p = 0,0525). Z nežiaducich účinkoch sa najčastejšie vyskytuje „hand-foot“ syndróm, opatrní by sme mali byť u starších pacientov, hlavne pri zníženom klírens kreatinínu (9).

Pridaním oxaliplatinu k fluoropyrimidínovým režimom sa výrazne zmenil pohľad na adjuvantnú liečbu kolorektálneho karcinómu.

V štúdií MOSAIC boli pacienti v II. a III. klinickom štádiu ochorenia randomizovaní na rameno FOLFOX 4 a infúzný režim 5-FU/LV. V 5-ročnom bezrelapsovom prežívaní je signifikantne lepší režim FOLFOX (73 vs. 67 %), v podskupine pacientov v III. štádiu (66 vs. 59 %) (6). Podobný výsledok sa dosiahol pri kombinácii oxaliplatinu a bolusového fluoropyrimidínu

v režime FLOX (štúdia NSAPB C-07) (10). Periférna neurotoxicita reverzibilného charakteru bola prejavom toxicity na oxaliplatinovom ramene (12,5 %). Režim FOLFOX je bezpečný aj u pacientov nad 70 rokov s častejším výskytom neutropénie a trombo-cytopenie, ale bez zvýšenia mortality.

Na základe výsledkov uvedených štúdií sú režimy na báze oxaliplatinu v kombinácii s fluoropyrimidíni novým akceptovaným štandardom v adjuvantnej liečbe kolorektálneho karcinómu v III. klinickom štádiu a je uprednostňovaná pred liečbou samotnými fluoropyrimidíni (NCCN).

Ďalšou vhodnou alternatívou liečby sa stáva kombinácia kapecitabínu a oxaliplatinu so zlepšeným 4-ročným bezrelapsovým prežívaním v porovnaní s bolusovým 5-FU/LV („Mayo“ režimom) v štúdiu No 16968, XELOXA. Na liečbe XELOXom bola častejšie GIT toxicita (závažné G3 – 4 hnačky, dehydratácia) s vyšším výskytom u pacientov nad 65 rokov (11).

Irinotekán v štúdiách GALGB, PETACC-3, ACCORD neprinesol zlepšenie bezrelapsového ani celkového prežívania. V režime IFL bol závažnejší výskyt komplikácií liečby s následkom smrti (2,8 vs. 1 %) (12). V súčasnosti nie je štandardom v adjuvantnej liečbe.

Bevacizumab (anti VEGF) v kombinácii s chemoterapiou potvrdil účinnosť v metastatickom kolorektálnom karcinóme. Benefit v adjuvantnej liečbe s pridaním k režimu na báze oxaliplatinu bol predmetom štúdie NSABPC-08. Zahrnutých bolo 2 672 pacientov v II. a III. klinickom štádiu s dávkou bevacizumabu 5 mg/kg v dvojtýždňovom intervale a dĺžkou podávania 24 mesiacov. Aj keď preliminárne výsledky v prvom roku vyzerali optimisticky, v mediáne 3-ročného bezrelapsového prežívania nebol rozdiel medzi jednotlivými ramenami (76 vs. 77 %). V skupine pacientov liečených bevacizumabom boli častejšie komplikácie ako hypertenzia, proteinúria, bolesti, zhoršené hojenie rán, ale neboli pozorované GIT komplikácie (perforácie), hemorágie a tromboembolické príhody (13). Podobne ani ďalšia veľká štúdia v III. fáze – AVANT, nedokázala benefit bevacizumabu v adjuvancii.

Cetuximab v adjuvantnej liečbe v kombinácii s FOLFOX režimom (štúdia No 147) neprinesol zlepšenie výsledkov, naopak, u pacientov pri KRAS mutácii bolo pri liečbe cetuximabom zhoršené bezrelapsové prežívanie s tendenciou k horšiemu celkovému prežívaniu (14).

Bevacizumab a cetuximab v súčasnosti nie sú indikované v adjuvantnej liečbe kolorektálneho karcinómu.

### Prognostické a prediktívne faktory

Napriek tomu, že ASCO neodporúča rutinné podávanie adjuvantnej chemoterapie v II. štádiu,

časť pacientov z tejto skupiny je vysoko rizikových z hľadiska recidívy, a práve tí by mohli profitovať z aplikovanej liečby. Je známe, že napríklad v štádiu IIB je nižšie 5-ročné prežívanie v porovnaní s štádiom IIIA. Avšak väčšina pacientov v II. štádiu je vyliečená kuratívnym chirurgickým výkonom a môže sa tak vyhnúť riziku toxicity z chemoterapie. Hoci sú známe klinické a patologické ukazovatele zvýšeného rizika recidívy, nie je možné jednoznačne predpokladať, ktorí pacienti z rizikovej skupiny budú mať benefit z adjuvantnej chemoterapie. Pre lepšiu selekciu sa neustále vyvíjajú molekulárne markery s významnou prediktívnou a prognostickou hodnotou.

V súčasnosti je niekoľko prognostických faktorov, ktoré sú dôležité pre klinickú prax. Patrí sem predoperačná hodnota CEA, tumorózne deposity, stupeň regresie tumoru rekta po neoadjuvantnej liečbe a dosiahnutej patologickú odpovede, cirkumskripčné resekcčné okraje, mikrosatelitná instabilita, prítomnosť perineurálneho šírenia, ktoré môže mať podobnú prognózu ako lymfovaskulárna invázia. Najštudovanejšími kandidátmi potenciálne molekulárno-genetických prognostických a prediktívnych markerov pri kolorektálnych karcinómoch sú mikrosatelitná instabilita a strata ramienka q chromozómu 18 (18qLOH) (1).

### Mikrosatelitová instabilita (MSI) a jej potenciálny význam pre kliniku

Mikrosatelitová DNA je v ľudskom genóme veľmi rozšírená. Pozostáva z krátkych opakovaní nukleotidov. Mikrosatelitové sekvencie možno amplifikovať a analyzovať fluoresenčnou PCR reakciou. Ich instabilita v nádore sa prejavuje zmenou počtu opakovaní DNA izolovanej z nádorového tkaniva v porovnaní s počtom opakovaní v DNA izolovanej zo zdravého tkaniva. Nádory s instabilitou v 1/5 markerov sa označujú MSI-L a nádory s instabilitou v minimálne 2/5 markerov sa označujú ako MSI-H. Prítomnosť MSI v tumorovom tkanive signalizuje defekt v MMR reparačnom systéme (*mis-match repair*), ktorého úlohou je opravovať tzv. mismeeče, t. j. chyby spontánne vznikajúce pri syntéze DNA, resp. kopírovaní genetickej informácie pred bunkovým delením. Defekt v MMR systéme vedie nielen k instabilite mikrosatelitovej DNA, ale aj k zvýšenej frekvencii mutácií v onkogénoch a tumor-supresorových génoch, a pravdepodobne týmto spôsobom sa podieľa na vývoji nádoru. MSI pozitivita sa takmer spravidla (80 – 90 %) vyskytuje v hereditárnych nepolypóznych karcinómoch kolorekta (HNPCC, Lynch syndróm). HNPCC predstavuje 5 – 10 % kolorektálnych karcinómov. U sporadických kolorektálnych nádorov sa MSI pozitivita vyskytuje vo frekvencii 15 – 20 %, avšak v týchto prípadoch je väčšinou následkom epigenetickej inaktívácie MMR reparačného génu MLH1.

Defekt v MMR systéme (dMMR) vedie k narušeniu signálnej dráhy vedúcej od niektorých typov poškodení DNA k indukcii bunkovej smrti (apoptóze), následkom čoho bunka získava rezistenciu k niektorým DNA poškodzujúcim činidlám, medzi ktorými je aj 5-fluorouracil. Aj autori meta-analýzy publikovanej v roku 2009 uzavreli, že medzi liečenými a neliečenými MSI-H pacientmi neexistuje štatisticky významný rozdiel v bezrelapsovom prežívaní (DFS). MSI pozitívne nádory majú dobrú prognózu a malú pravdepodobnosť metastázovania v porovnaní s MSI negatívnymi nádormi, čo podčiarkuje význam MSI nielen ako prediktívneho, ale aj ako prognostického markera. Najnovšie práce publikované v roku 2010 definitívne uznávajú MSI ako molekulárny marker s prediktívnou a prognostickou hodnotou a odporúčajú MSI analýzu u pacientov s kolorektálnym nádorom v II. štádiu ešte pred rozhodnutím o liečbe. Na základe pozitívneho výsledku testu je možné pacientom s dMMR liečbu neodporučiť a ušetriť ich tak toxických vedľajších účinkov 5-FU s odôvodnením absencie benefitu z tejto liečby a zároveň excelentnej prognózy (menej ako 5 % pravdepodobnosť rekurencie). Nie je vylúčené, že MSI pozitívni pacienti štádia II majú v skutočnosti po terapii horšie prežívanie ako bez liečby (15).

Štúdie druhého kandidáta, delécie 18qLOH, nepotvrdili jeho prediktívnu hodnotu a jeho prognostická hodnota zostáva nejasná. V súčasnosti prebieha fáza III prospektívnej randomizovanej štúdie ECOG-E5202, ktorá vyzýva chirurgov a onkológov k participácii a podpore v snahe o veľký krok smerom k individualizovanej terapii založenej na špecifických biologických vlastnostiach tumoru. V tejto štúdiu sú pacienti stratifikovaní podľa oboch spomínaných molekulárnych markerov. Pacienti, ktorí sú 18qLOH negatívni a MSI pozitívni (MSI-H) predstavujú skupinu „low-risk“ a po resekcii nádoru sú iba na pozorovaní (rameno C). Očakáva sa, že u tejto skupiny pacientov bez adjuvantnej terapie sa bude 5-ročné prežívanie pohybovať okolo 90 %. Pacienti, ktorí sú MSI negatívni (aj MSI-L) a 18qLOH pozitívni sú randomizovaní na liečbu režimom mFOLFOX6 (rameno A) alebo mFOLFOX 6 s bevacizumabom (rameno B) (15).

### Záver

Význam adjuvantnej chemoterapie je jednoznačný v štádiu III (s pozitívnym LU), s 30 % redukciiu rizika rekurencie ochorenia a 22 – 32 % redukciiu mortality. V adjuvantnej liečbe je odporúčaná 6-mesačná kombinovaná chemoterapia oxaliplatinu s fluoropyrimidíni (5-FU/LV) alebo s kapecitabínom. Pri kontraindikácii oxaliplatinu (preexistujúca neuropatia) je akceptovateľnou možnosťou monoterapia fluoropyrimidíni alebo kapecitabí-

nom. Bevacizumab, cetuximab a irinotekan nie sú odporúčané v adjuvantnej liečbe.

V II. štádiu je benefit nejednoznačný. Dôležitý je rozhodovací proces v spolupráci s pacientom a objasnením rizika recidívy a vplyvu liečby u vysoko rizikovej skupiny. Nepochybný význam má vek a komorbidity ako aj molekulárno-prognostické faktory.

## Literatúra:

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A III. AJCC, Cancer staging manual, seventh edition. Springer, 2010, 143-164.
2. Kroupa K. Zásady a možnosti chirurgickej liečby kolorektálneho karcinómu. *Onkológia (Bratisl.)*, 2006, roč.1 (1): 42-50.
3. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes B2 colon cancer. *J. Clin. Oncol.*, č. 13, 1995, s. 2936-2940.
4. Gray RG, Barnwell J, Hills R et al. QUASAR: a randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 22, 2004, suppl. 14, s. 245, abstract No 3501.
5. Figueredo A, Charette ML, Maroun J et al. 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.*, 22, 2004, s. 3395-3407.
6. André T, Boni C, Navarro M et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J. Clin. Oncol.*, 27, 2009, č. 19, s. 3109-3116.
7. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer. Results from four national surgical adjuvant breast and bowel project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03 and C-04). *J. Clin. Oncol.*, 17, 1999, s. 1349-1355.
8. André T, Colin Ph, Louvert Ch et al. Semimonthly Versus Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin Administered for 24 or 36 Weeks as Adjuvant Therapy in Stage II and III Colon Cancer: Results of Randomized Trial. *J. Clin. Oncol.*, 21, 2003, č. 15, s. 2896-2903.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 352, 2005, s. 2696
10. Wolmark N, Colangelo L, Wiand S. National Surgical Breast and Bowel Project trials in colon cancer. *Semin. Oncol.*, 28, 2001, suppl. 1, s. 9-13.
11. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J et al. Phase III Trial of Capecitabine Plus Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety Analysis in 1,864 Patients. *J. Clin. Oncol.*, 25, 2007, č. 1, s. 102-108.
12. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan Fluorouracil Plus Leucovorin Is Not Superior to Fluorouracil Plus Leucovorin Alone As Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer: Results of GALGB 89803. *J. Clin. Oncol.*, 25, 2007, č. 23, s. 3456-3461.
13. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Phase III Trial Assessing Bevacizumab in Stages II and III Carcinoma of the Colon: Results of NSABP Protocol C-08. *Am. Soc. Of Clin. Oncol.*, 2010.
14. Van Cutsem E et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J. Clin. Oncol.*, 27, 2009, s. 3117-3125.
15. Gangadhar T, Schilsky RL. Molecular markers to individualize adjuvant therapy for colon cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 7, 2010, s. 318-325.

---

**MUDr. Vanda Ušáková, PhD.**

*Onkologický ústav sv. Alžbety,  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
vusakova@ousa.sk*

---