

UNIwersytet Medyczny w Łodzi  
Katedra Onkologii  
Klinika Chemioterapii Nowotworów

## ROZPRAWA DOKTORSKA

lek. Magdalena Krakowska

Ocena wyników systemowego leczenia chorych na zaawansowanego  
raka jelita grubego w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi  
w latach 2008-2012

Promotor:  
Prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski

Łódź, 2018 r.

## Streszczenie

**Wstęp:** Rak jelita grubego należy do najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych w Polsce. U przynajmniej co piątej osoby w momencie wykrycia nowotworu obecne są przerzuty odległe, a u znacznej części chorych po radykalnym leczeniu dochodzi do nawrotu choroby. Podstawą postępowania w nieoperacyjnym raku jelita grubego jest paliatywne systemowe leczenie.

**Cele pracy:** Celem pracy była ocena wyników chemioterapii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, a także zbadanie wartości znanych i potencjalnych czynników rokowniczych. Ponadto przeanalizowano działania niepożądane pierwszej linii paliatywnego systemowego leczenia.

**Materiały i metody:** Wykonano retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 288 chorych na zaawansowanego raka jelita grubego leczonych w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi w latach 2008-2012. Opisano kliniczne, laboratoryjne, histopatologiczne i molekularne cechy charakteryzujące badaną grupę. Dodatkowo oceniono wartość parametrów obliczanych na podstawie morfologii krwi. Zmienne ilościowe dychotomizowano w oparciu o zakres wartości referencyjnych lub wartość mediany. Do oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS) zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Wpływ wybranych czynników predykcyjnych i prognostycznych na przeżycie oceniono metodą modelu regresji Coxa. Przyjęto, że różnica jest istotna statystycznie, gdy współczynnik p był mniejszy niż pięć setnych.

**Wyniki:** Obserwację badanej grupy zakończono 18 września 2017 roku i mediana czasu jej trwania wyniosła 84,9 miesiąca. Wystąpiły 282 zgony. Mediana PFS chorych otrzymujących pierwszą linię paliatywnej chemioterapii wyniosła 6,4 miesiąca (95% CI 5,90-7,43), a mediana OS wyniosła 15,6 miesiąca (95% CI 14,10-18,03). Trzy spośród analizowanych czynników klinicznych zwiększały ryzyko zgonu: zły stan sprawności ogólnej (HR=4,88; 95% CI 2,38-10,00), monoterapia w porównaniu do leczenia wielolekowego (HR=1,46; 95% CI 1,12-1,90) oraz płeć żeńska (HR=1,29; 95% CI 1,01-1,64), a jeden zmniejszał ryzyko zgonu: resekcja guza pierwotnego (HR=0,72; 95% CI 0,56-0,93). Wszystkie oceniane parametry laboratoryjne: stężenia dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej, antygenu rakowo-zarodkowego, CA 19-9 oraz elementy morfologii krwi obwodowej miały znaczenie rokownicze. Chorzy, u których wartość ilorazu liczb neutrofilów do limfocytów była większa od mediany mieli krótszy

PFS (HR=1,61; 1,26-2,06) i OS (HR=1,86; 95% CI 1,46-2,37). Większa wartość ilorazu liczb limfocytów do monocytów wiązała się natomiast z mniejszym ryzykiem progresji lub zgonu (HR=0,72; 95% CI 0,57-0,93) oraz zgonu (HR=0,59; 95% CI 0,46-0,75). Wartość ilorazu liczb płytek krwi do limfocytów powyżej mediany miała niekorzystne znaczenie rokownicze (HR=1,39; 95% CI 1,10-1,77), ale nie wpływała na PFS (HR=1,14; 95% CI 0,90-1,46). Ponadto, gorzej rokowały osoby, u których rozpoznano nowotwór o małym stopniu zróżnicowania histologicznego (HR=2,01; 95% CI 1,37-2,93) lub stwierdzono mutację w 2. eksonie genu *KRAS* (HR=1,55; 1,14-2,13). Czas przeżycia chorych z prawidłowym genem *KRAS* leczonych cetuksymabem lub panitumumabem w dalszych liniach leczenia był dłuższy (HR=0,57; 95% CI 0,37-0,87).

**Wnioski:** Wyniki leczenia uzyskiwane w praktyce klinicznej odbiegają od danych pochodzących z badań klinicznych. Wykazano wartość rokowniczą wielu czynników, w tym rutynowo wykonywanych badań laboratoryjnych, jednak ze względu na retrospektywny charakter analizy, wyniki te należałoby potwierdzić prospektywnie. Parametry obliczane na podstawie wyniku morfologii krwi, jako markery nasilenia stanu zapalnego związanego z nowotworem, mogą mieć obiecujące znaczenie prognostyczne i predykcyjne. Badania retrospektywne nie pozwalają na analizę subiektywnie ocenianych czynników takich jak stan sprawności i tolerancja leczenia.

## Summary

**Background:** In Poland, colorectal cancer is one of the most frequently diagnosed malignancies. In at least one in five people, distant metastases are present at the time of the diagnosis. Also, among patients treated with the intention of cure there is a significant risk of recurrence of the disease. Standard management of patients who are ineligible for radical surgery is a systemic palliative treatment.

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the results of chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer, as well as to investigate the value of known and potential prognostic factors. In addition, side effects of the first line of palliative systemic treatment were analyzed.

**Material and methods:** A retrospective analysis of a cohort of 288 consecutive patients with advanced colorectal cancer treated at the Regional Oncological Center in Łódź between 2008 and 2012 was performed. The clinical, laboratory, histopathological and molecular data characterizing the studied group were described. In addition, the value of parameters calculated basing on a complete blood counts, was assessed. The quantitative variables were divided using reference values or a median as a cut-off. The survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method. The relationship between tested parameters and progression-free survival (PFS) or overall survival (OS) was analyzed by the Cox regression method. It was assumed that the difference was statistically significant when p value was less than 0.05.

**Results:** A cut-off time for survival follow-up data was 18<sup>th</sup> September 2017 and the median follow-up was 84.9 months. 282 deaths appeared. The median PFS of patients receiving the first line of palliative chemotherapy was 6.4 months (95% CI 5.90-7.43), and the median OS was 15.6 months (95% CI 14.10-18.03). Three of the analyzed clinical factors increased the risk of death: poor performance status (HR=4.88; 95% CI 2.38-10.00), monotherapy compared with multidrug treatment (HR=1.46; 95% CI 1.12-1.90) and female sex (HR=1.29; 95% CI 1.01-1.64). Only one factor decreased the risk of death: primary tumor resection (HR=0.72; 95% CI 0.56-0.93). All assessed laboratory parameters: concentration of lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and blood count parameters had prognostic value. Patients with a high neutrophil-to-lymphocyte ratio had shorter PFS (HR=1.61; 1.26-2.06) and OS (HR=1.86; 95% CI 1.46-2.37). However, a high lymphocyte-to-monocyte ratio was associated with a lower risk of progression or death

(HR=0.72; 95% CI 0.57-0.93) and death (HR=0.59; 95% CI 0.46-0.75). A high platelet-to-lymphocyte ratio was correlated only with shorter OS (HR=1.39; 95% CI 1.10-1.77), but it did not affect PFS (HR=1.14; 95% CI 0.90-1.46). In addition, patients with poorly differentiated tumor (HR=2.01; 95% CI 1.37-2.93) or with exon 2 *KRAS* mutations had unfavorable prognosis (HR=1.55; 95% CI 1.14-2.13). In wild-type *KRAS* patients OS was longer in a group treated with cetuximab or panitumumab in the further treatment lines (HR = 0.57; 95% CI 0.37-0.87).

**Conclusions:** The results of treatment based on real-world data differ from the data reported in clinical trials. The prognostic value of many factors, including routine laboratory tests, has been demonstrated. However, due to the retrospective nature of this analysis, my results should be confirmed prospectively. Parameters calculated basing on complete blood counts are markers of cancer-related inflammation and may have promising prognostic and predictive significance. Retrospective trials are not suitable for analysis of subjectively assessed factors such as performance status and tolerance of treatment.