



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Sławomir Wileński

**Ocena profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka
okrężnicy u osób ze współistniejącą cukrzycą typu II.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk
o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne**

**Promotor:
Dr hab. Krzysztof Koper, prof. UMK**

**Promotor pomocniczy:
Dr Łukasz Pałkowski**

Bydgoszcz rok 2023

Podziękowania

*Składam serdeczne podziękowania Promotorowi tej pracy,
Panu **Prof. UMK dr hab. Krzysztofowi Koperowi** za wskazanie kierunku badań, nieocenioną
pomoc w trakcie pisania tej pracy oraz za całokształt współpracy naukowej.*

*Chciałbym również podziękować Panu **Dr Łukaszowi Pałkowskiemu** za wszelkie wskazówki
i cenne uwagi.*

*Dziękuję Panu **Prof. dr hab. Jerzemu Krysińskiemu** za okazane wsparcie na każdym etapie
przeprowadzonych badań.*

*Szczególne podziękowania składam Pani **Mgr Annie Sadowskiej** za wsparcie i motywację.*

Spis treści

Wykaz skrótów używanych w pracy.....	8
Wstęp	12
1. Rak okrężnicy.....	14
1.1. Definicja.....	14
1.2. Epidemiologia.....	15
1.3. Czynniki ryzyka	16
1.4. Rozpoznawanie	17
1.5. Patomorfologia.....	18
1.6. Leczenie.....	19
1.6.1. Leczenie chirurgiczne	19
1.6.2. Leczenie systemowe.....	21
1.6.2.1. Leczenie adjuwantowe.....	21
1.6.2.2. Leczenie systemowe w stadium rozsiewu	34
1.6.2.3. Leczenie wspomagające.....	35
1.7. Powikłania leczenia uzupełniającego	36
1.7.1. Systemy klasyfikacji działań niepożądanych	37
1.7.1.1. Klasyfikacja Rawlinsa i Thomsona	38
1.7.1.2. Klasyfikacja CTCAE.....	38
1.7.2. Działania niepożądane fluoropirymidyn	39
1.7.3. Działania niepożądane oksaliplatyny	40
1.8. Zapobieganie i leczenie powikłań	41
1.8.1. Nudności i wymioty.....	42
1.8.2. Neutropenia	42
1.8.3. Małopłytkowość.....	43
1.8.4. Neuropatia obwodowa	43
1.8.5. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.....	45
2. Cukrzyca	47
2.1. Definicja i podział	47
2.2. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu II	48
2.3. Powikłania	48
2.4. Farmakoterapia	49
3. Interakcje leków przeciwcukrzycowych z lekami stosowanymi w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy	50

4.	Cukrzyca a rak okrężnicy	51
4.1.	Ryzyko rozwoju raka okrężnicy u chorych na cukrzycę.....	51
4.2.	Czynniki sprzyjające karcynogenezie.....	52
4.3.	Leczenie cukrzycy a ryzyko wystąpienia nowotworów	53
5.	Wpływ cukrzycy na leczenie uzupełniające raka jelita grubego – przegląd badań.....	55
6.	Cele pracy	58
7.	Materiał i metody.....	59
7.1.	Badana populacja	59
7.1.1.	Przygotowanie zbioru danych do analizy	59
7.2.	Oprogramowania	61
7.3.	Metody	61
7.3.1.	Analiza statystyczna	61
7.3.2.	Metoda zbiorów przybliżonych	62
7.3.2.1.	System informacyjny	62
7.3.2.2.	Reguły decyzyjne	62
8.	Wyniki.....	63
8.1.	Analiza statystyczna	63
8.1.1.	Pierwotne czynniki różnicujące grupę badaną.....	63
8.1.2.	Zmiany w ocenie stanu ogólnego pacjenta w trakcie leczenia	65
8.1.3.	Zmiany poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia	65
8.1.4.	Zmiany poziomu parametrów wątrobowych w trakcie leczenia	66
8.1.5.	Zmiany poziomu współczynnika filtracji kłębuszkowej w trakcie leczenia	69
8.1.6.	Neutropenia	69
8.1.6.1.	Neutropenia G1-G4	69
8.1.6.2.	Neutropenia G3-G4	71
8.1.7.	Małopłytkowość	72
8.1.8.	Polineuropatia	74
8.1.9.	Steroidoterapia	77
8.1.10.	Różnice między założoną a zrealizowaną liczbą cykli.....	78
8.1.11.	Odsetek realizacji dawki fluoropirymidyn.....	79
8.1.12.	Odsetek realizacji dawki oksaliplatyny.....	79
8.1.13.	Zmiany schematów leczenia	80
8.1.14.	Inne działania niepożądane.....	81
8.2.	Analiza danych metodą zbiorów przybliżonych	82

8.2.1.	Materiał badawczy	82
8.2.2.	Atrybuty warunkowe i decyzyjne	83
8.2.3.	System informacyjny	84
8.2.4.	Reguły decyzyjne	88
9.	Dyskusja.....	95
10.	Wnioski.....	107
11.	Streszczenie.....	108
12.	Abstract	111
BIBLIOGRAFIA.....		114
SPIS TABEL, RYCIN I WYKRESÓW		135
ZAŁĄCZNIK.....		139

Wykaz skrótów używanych w pracy

5-DFCR	(5'-deoxy-5-fluorocytidine) – 5' deoksy-5-fluorocytydyna
5-DFUR	(5'-deoxy-5-fluorouridine) - 5' deoksy-5-fluorourydyna
5-Fu	(5-fluorouracil) – 5-fluorouracyl
AGEs	(advanced glycation end-products) – końcowe produkty zaawansowanej glikacji
ALT	(alanine aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa
AMP	(adenosine-monophosphate) – adenozydomonofosforan
AMPK	(adenosine-monophosphate-activated protein kinase) – kinaza białkowa aktywowana przez adenozydomonofosforan
ASCO	(American Society of Clinical Oncology) – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST	(aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa
ATP	(adenosine-triphosphate) – adozynotrójfosforan
AUC	(area under the curve) – pole powierzchni pod krzywą
BMI	(body mass index) – wskaźnik masy ciała
BSA	(body surface area) – powierzchnia ciała
CEA	(carcino-embryonic antigen) – antygen rakowo-łódowy
CINV	(chemotherapy-induced nausea and vomiting) – nudności i wymioty wywołane chemioterapią
CIPN	(ang. chemotherapy-induced peripheral neuropaty) – neuropatia obwodowa wywołana chemioterapią
C _{max}	(maximum concentration) – stężenie maksymalne
COX-2	(cyclooxygenase 2) – cyklooksygenaza 2
CPK	(protein kinase C) – kinaza białkowa C
CRC	(colorectal cancer) – rak jelita grubego
C _{ss}	(steady-state concentration) – stężenie w stanie stacjonarnym
CT	(computer tomography) – tomografia komputerowa
CTCAE	(Common Terminology Criteria for Adverse Events) – wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DACH	(1, 2-diaminocyclohexane) – 1,2-diaminocykloheksan

DFS	<i>(disease free survival)</i> – czas przeżycia wolny od choroby
DHFU	<i>(5,6-dihydro-5-fluorouracil)</i> – 5,6-dihydro-5-fluorouracyl
DM	<i>(diabetes mellitus)</i> – cukrzyca
DNA	<i>(deoxyribonucleic acid)</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DoTS	<i>(dose, time and susceptibility classification)</i> – klasyfikacja dawki, czasu i wrażliwości
DPD	<i>(dihydropyrimidine dehydrogenase)</i> – dehydrogenaza dihydropirymidynowa
DPP-4	<i>(dipeptidyl peptidase 4)</i> – peptydaza dipeptydylowa 4
DRSA	<i>(dominance-based rough set approach)</i> – analiza oparta na teorii zbiorów przybliżonych i relację dominacji
DTP	<i>(deoxythymidine monophosphate)</i> – deoksytymidynomonofosforan
dUMP	<i>(deoxyuridine monophosphate)</i> – deoksyurydynomonofosforan
EGFR	<i>(epidermal growth factor receptor)</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EKG	<i>(electrocardiogram)</i> – elektrokardiogram
ERAS	<i>(enhanced recovery after surgery)</i> – kompleksowa opieka okołoperacyjna
FBAL	<i>(α-fluoro-β-alanine)</i> – α -fluoro- β -alanina
FdUDP	<i>(5-fluorodeoxyuridine diphosphate)</i> – difosforan 5-fluorodeoksyurydyny
FdUMP	<i>(5-fluorodeoxyuridine monophosphate)</i> – monofosforan 5-fluorodeoksyurydyny
FdUTP	<i>(5-fluorodeoxyuridine triphosphate)</i> – trifosforan 5-fluorodeoksyurydyny
FUDP	<i>(5-fluorouridine diphosphate)</i> – difosforan 5-fluorourydyny
FUMP	<i>(5-fluorouridine monophosphate)</i> – monofosforan 5-fluorourydyny
FUPA	<i>(5-fluoroureidopropionic acid)</i> – kwas 5-fluoroureidopropionowy
FUR	<i>(5-fluorouridine)</i> – 5-fluorourydyna
FUTP	<i>(5-fluorouridine triphosphate)</i> – trifosforan 5-fluorourydyny
G-SCF	<i>(granulocyte colony stimulating factor)</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarnych
GFR	<i>(glomerular filtration rate)</i> – współczynnik filtracji kłębuszkowej
GKS	<i>(glucocorticosteroid)</i> – glikokortykosteroid
GLP-1	<i>(glucagon-like peptide-1)</i> – glukagonopodobny peptyd 1
HBA1c	<i>(glycated hemoglobin)</i> – hemoglobina glikowana

HDL	<i>(high density lipoprotein)</i> – lipoproteina o wysokiej gęstości
HFS	<i>(hand foot syndrome)</i> – zespół ręka-stopa
HGB	<i>(hemoglobin)</i> – hemoglobina
HPLC	<i>(high-performance liquid chromatography)</i> – wysokosprawna chromatografia cieczowa
ICD-10	<i>(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems v 10)</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10
IGF-1,2	<i>(insulin-growth factor 1,2)</i> – insulinopodobny czynnik wzrostu 1, 2
IGFBP-1	<i>(insulin-like growth factor-binding protein 1)</i> – białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 1
IL	<i>(interleukin)</i> – interleukina
ITP	<i>(immune thrombocytopenic purpura)</i> – immunologiczna plamica małopłytkowa
LBM	<i>(lean body mass)</i> – beztłuszczowa masa ciała
LDL	<i>(low density lipoprotein)</i> – lipoproteina o niskiej gęstości
MAPK	<i>(mitogen-activated protein kinase)</i> – kinaza białkowa aktywowana mitogenem
MEK	<i>(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase)</i> – kinazy aktywowane mitogenami
MRI	<i>(magnetic resonance imaging)</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS	<i>(mass spectrometry)</i> – spektrometria mas
MSI	<i>(microsatellite instability)</i> – niestabilność mikrosatelitarna
MSS	<i>(microsatellite stability)</i> – stabilność mikrosatelitarna
mTOR	<i>(mammalian target of rapamycin)</i> – ssaczy cel rapamycyny
NCI	<i>(National Cancer Institute)</i> – Narodowy Instytut Raka
NEU	<i>(neutrophils)</i> – neutrofile
NGF	<i>(nerve growth factor)</i> – czynnik wzrostowy nerwów
OR	<i>(odds ratio)</i> – iloraz szans
OS	<i>(overall survival)</i> – przeżycie całkowite
OXA	<i>(oxaliplatin)</i> – oksaliplatyna
PET	<i>(positron emission tomography)</i> – emisyjna tomografia pozytonowa

PFS	(<i>progression free survival</i>) – czas wolny od progresji
PK	(<i>pharmacokinetic</i>) – farmakokinetyka
PLT	(<i>platelets</i>) – płytki krwi
PPAR- γ	(<i>peroxisome proliferator-activated receptor γ</i>) – receptor γ aktywowany przez proliferatory peroksysomów
PPE	(<i>palmoplantar erythrodysesthesia</i>) – erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RFS	(<i>recurrence-free survival</i>) – przeżycie wolne od nawrotu
RNA	(<i>ribonucleic acid</i>) – kwas rybonukleinowy
RR	(<i>risk ratio</i>) – ryzyko względne
RST	(<i>rough set theory</i>) – teoria zbiorów przybliżonych
RTG	(<i>roentgenography</i>) – badanie rentgenowskie
SGLT-2	(<i>sodium-glucose co-transporter-2</i>) – kotransporter glukozy-sodowy 2
T2DM	(<i>type 2 diabetes mellitus</i>) – cukrzyca typu 2
$t_{0,5}$	(<i>biological half time</i>) – biologiczny okres półtrwania
TDM	(<i>therapeutic drug monitoring</i>) – terapeutyczne monitorowanie stężenia leku
TIMT	(<i>toxicity-induced modification of treatment</i>) – modyfikacja leczenia wywołana toksycznością
TNF	(<i>tumor necrosis factor</i>) – czynnik martwicy nowotworów
TS	(<i>thymidylate synthase</i>) – syntaza tymidylanowa
UICC/AJCC	(<i>Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer</i>) – Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem/Aмерыkański Wspólny Komitet ds. Raka
USG	(<i>ultrasonography</i>) – ultrasonografia
V_d	(<i>volume of distribution</i>) – objętość dystrybucji
VEGF	(<i>vascular endothelial growth factor</i>) – czynnik wzrostu śródbłona naczyń
WBC	(<i>white blood cells</i>) – leukocyty
WHO	(<i>World Health Organization</i>) – Światowa Organizacja Zdrowia

Wstęp

Rak jelita grubego to jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych zarówno w Polsce, jak i na świecie. Choroba ta cechuje się początkowo bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem, a wyniki leczenia uzależnione są od stopnia zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania. Zasadniczym sposobem leczenia jest zabieg chirurgiczny, a radykalna operacja umożliwia wyleczenie chorego, o ile nie ma przerzutów odległych. W przypadku raka jelita grubego w lokalizacji okrężniczej (C.18 i C.19) wybrana grupa pacjentów poddanych zabiegowi operacyjnemu otrzymuje w dalszej kolejności leczenie systemowe (chemioterapia) celem najlepszej możliwej kontroli choroby. Niemniej, u około 50 % pacjentów w ciągu 5 lat po leczeniu, rozwijają się przerzuty odległe.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego jest wiek powyżej 40. roku życia. Czynnikiem ten powoduje, że raka jelita grubego często współistnieje z innymi chorobami, w tym cukrzycą, dla której udowodniono, że stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju raka jelita grubego.

Zmiany ogólnoustrojowe spowodowane cukrzycą nie tylko wpływają na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia raka jelita grubego, ale prawdopodobnie również rzutują na przebieg kliniczny choroby nowotworowej, mając tym samym wpływ na profil skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonego leczenia. Nie bez znaczenia jest również farmakoterapia cukrzycy, która przyjmuje różną formę, w zależności od naturalnego przebiegu tej choroby. Zarówno doustne leki przeciwcukrzycowe, jak i insulina, ingerują w aktywność wielu narządów i układów organizmu, przez co stanowią istotne tło leczenia systemowego dla pacjentów onkologicznych.

Leczenie uzupełniające raka jelita grubego opiera się na lekach z dwóch grup farmakologicznych: pochodnej platyny (oksaliplatyna) i pochodnych fluoropirymidyn (5-fluorouracyl, kapecytabina), często w skojarzeniu z kwasem folinowym i lekami wspomagającymi. Standardowe leczenie uzupełniające trwa 6 miesięcy.

Czas leczenia uzupełniającego z punktu widzenia bezpieczeństwa farmakoterapii jest złożonym okresem, w którym dochodzi do potencjalnego zderzenia kilku sytuacji, które mogą mieć wpływ na pacjenta ze współistniejącą cukrzycą. Do powyższych zaliczyć można:

- interakcje międzylekowe skutkujące zmianami w profilu skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych leków,

- interakcje lek – choroba, które mogą definiować nowy poziom bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego w tej grupie chorych,
- toksyczność leczenia uzupełniającego, która może przyczyniać się do pogłębienia powikłań cukrzycy, w znaczący sposób wpływając na jakość życia chorego.

Ocena bezpieczeństwa leczenia onkologicznego, w tym leczenia uzupełniającego raka okrężnicy, chorych ze współistniejącą cukrzycą, może przynieść istotne wskazówki w podejmowaniu kolejnych decyzji terapeutycznych.

1. Rak okrężnicy

1.1. Definicja

Okrężnica to jedno z miejsc, w których umiejscawia się rak jelita grubego (*colorectal cancer*, CRC). Rak ten jest pierwotnym nowotworem złośliwym, zlokalizowanym w obrębie jelita grubego, który wywodzi się z nabłonka błony śluzowej. Poza lokalizacją okrężniczą (C.18), w obrębie CRC wyróżnia się jeszcze dwie lokalizacje: połączenie esiczo-odbytnicze (C.19) oraz odbytnicę (C.20). Te trzy miejsca różnią się częstotliwością występowania nowotworów, jak również postępowaniem w przypadku ich leczenia. W odniesieniu do leczenia uzupełniającego (chemioterapia adjuwantowa), lokalizacja okrężnicza oraz połączenie esiczo-odbytnicze stanowią tożsamą grupę chorób nazywaną rakiem okrężnicy [1, 2]. W Tab. 1 przedstawiono podział raka jelita grubego wg ICD10, za którego podstawę przyjęto kryterium anatomiczne.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 raka jelita grubego [1].

C18	nowotwór złośliwy jelita grubego
C18.0	jelito ślepe
C18.1	wyrostek robaczkowy
C18.2	okrężnica wstępująca
C18.3	zgięcie wątrobowe
C18.4	okrężnica poprzeczna
C18.5	zgięcie śledzionowe
C18.6	okrężnica zstępująca
C18.7	esica
C18.8	zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie jelita grubego
C18.9	okrężnica, umiejscowienie nieokreślone
C19	nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego
C20	nowotwór złośliwy odbytnicy

Szczególnym przypadkiem są guzy synchroniczne i metachroniczne. Guzy synchroniczne definiowane są jako obecność w czasie diagnozy co najmniej dwóch niezależnych, oddzielonych od siebie niezmienną błoną śluzową, pierwotnych ognisk nowotworu. Guzy metachroniczne to kolejne, niezależne ognisko lub ogniska nowotworu w innym miejscu, rozwijające się po co najmniej 6 miesiącach od początkowej diagnozy [2].

1.2. Epidemiologia

Według danych publikowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów [3], w 2020 roku w Polsce, w strukturze zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe, rak jelita grubego stanowił 12,4% zachorowań wśród mężczyzn, oraz 9,6% zachorowań wśród kobiet, co plasuje go na 3 miejscu po raku gruczołu krokowego i raku płuca i 3 miejscu po raku piersi i raku płuca, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet. Dane szczegółowe z uwzględnieniem lokalizacji guza i płci przedstawia Tab. 2.

Tabela 2. Zachorowania na raka jelita grubego według częstości występowania w Polsce w 2020 roku [3].

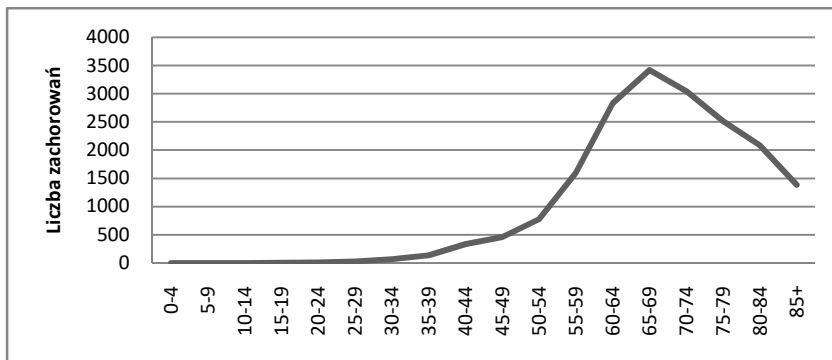
	Liczba bezwzględna		Odsetek		Współczynnik standaryzowany (ESP2013)	
	M	K	M	K	M	K
C18	4978	4366	6,9	5,9	33,1	20,7
C19	823	592	1,1	0,8	5,4	2,8
C20	3126	1931	4,3	2,6	19,9	9,2

Zachorowalność na raka jelita grubego w Polsce rośnie zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet. Liczbę nowych zachorowań na raka jelita grubego na przestrzeni lat 2010-2020 przedstawia Tab. 3.

Tabela 3. Liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w Polsce na przestrzeni lat 2010-2020 [3].

Rok	M	K
2010	8960	7303
2011	9201	7507
2012	9651	7770
2013	9743	8072
2014	10241	8296
2015	10539	8423
2016	10582	8313
2017	10313	8210
2018	10556	8145
2019	10397	8117
2020	9010	7081

Charakterystyczny trend zachorowalności na raka jelita grubego w zależności od wieku, w którym nastąpiło rozpoznanie, przedstawiono na przykładzie roku 2020 na Wykresie 1.



Wykres 1. Liczba zachorowań na raka jelita grubego w zależności od wieku w 2020 roku. Opracowanie własne na podst. [3].

W strukturze zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn w 2020 roku, 13,2% zgonów przypadało na raka jelita grubego (drugie miejsce po raku płuca), u kobiet ten odsetek wyniósł 11,7% (trzecie miejsce po raku płuca i raku piersi).

Według danych GLOBOCAN, rak jelita grubego jest trzecim najbardziej śmiertelnym i czwartym najczęściej diagnozowanym rakiem na świecie. Zapadalność na raka jelita grubego stale rośnie na całym świecie, zwłaszcza w krajach rozwijających się [4].

1.3. Czynniki ryzyka

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego należą [5-13]:

- wiek powyżej 40 roku życia (szczyt zapadalności przypada na 75 rok życia),
- występowanie nowotworów wśród krewnych 1. stopnia (rak jelita grubego, rak piersi, rak jajnika, rak endometrium, rak prostaty),
- uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka (dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości – zespół Lyncha, zespół polipowatości żołądkowo-jelitowej),
- rak jelita grubego w wywiadzie,
- obecność polipów gruczołowych w jelicie grubym,
- przebycie cholecystektomii, bądź radioterapii,
- współistnienie wybranych chorób, w tym cukrzycy typu II, niealkoholowego stłuszczenia wątroby,
- nieswoista choroba zapalna jelit w wywiadzie,

- uwarunkowania środowiskowe:
 - nieprawidłowa dieta (zwiększona zawartość w diecie tłuszczów, czerwonego mięsa),
 - palenie tytoniu,
 - spożywanie w nadmiarze alkoholu,
 - otyłość,
 - niska aktywność fizyczna.

Niektóre z wymienionych wyżej czynników (zwłaszcza cukrzyca i otyłość) silnie korelują z obecnością przewlekłego stanu zapalnego w obrębie jelit, ponadto indukują insulinooporność i negatywnie wpływają na skład mikrobioty jelitowej [10, 11, 13]. Część badaczy potwierdza, że znaczenie składu mikrobioty jelitowej jako czynnika ryzyka raka jelita grubego jest na tyle znaczące, że może wpływać na naturalny przebieg choroby zarówno jako czynnik prewencyjny, jak również czynnik terapeutyczny [14].

1.4. Rozpoznawanie

We wczesnym stadium CRC zazwyczaj nie daje objawów, lub objawy są nikłe i niespecyficzne. W czasie rozwoju choroby zaczynają się pojawiać symptomy, których występowanie i nasilenie zależy od lokalizacji guza i stopnia zaawansowania choroby [15]. W Tab. 4 przedstawiono symptomatologię raka jelita grubego w zależności od lokalizacji guza.

Tabela 4. Objawy raka jelita grubego. Opracowanie własne na podst. [15].

Objaw	Lewa strona jelita grubego (%)	Prawa strona jelita grubego (%)	łącznie (%)
Krwawienie utajone	76	76	76
Bóle brzucha	57	60	59
Zmiana rytmu wypróżnień	60	37	56
Krwawienie jawne	66	14	52
Spadek masy ciała	35	42	36
Niedokrwistość	25	74	34
Wyczuwalny guz	8	32	14
Wzdęcia	12	16	13
Brak łaknienia	8	26	11
Gorączka	10	12	11
Niedrożność	7	5	6

Podstawę rozpoznania raka jelita grubego stanowi badanie endoskopowe, które umożliwia postawienie wstępnej diagnozy. Ponadto, w celu podjęcia dalszych decyzji dotyczących leczenia, u chorych wykonuje się następujące badania obrazowe: USG, CT jamy

brzuszej i miednicy, RTG i/lub CT klatki piersiowej, ponadto oznacza się przedoperacyjne stężenie antygenu rakowo-płodowego (CEA).

1.5. Patomorfologia

Gruźlakorak stanowi 90–95% wszystkich nowotworów złośliwych jelita grubego [16]. Rak ten lokalizuje się w odbytnicy (30-50%), esicy (15-20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) i zstępnicy (6%), co ma odzwierciedlenie i znajduje rozszerzenie w klasyfikacji przedstawionej w Tab. 1. Klinicznie bywa dzielony na raka okrężnicy i odbytnicy.

Ocena patomorfologiczna materiału pooperacyjnego wraz z badaniami obrazowymi pozwala na ocenę zaawansowania klinicznego nowotworu. Aktualnie standard klasyfikacji wyznaczany jest przez *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer* (UICC/AJCC) edycja 9. Tab. 5 przedstawia definicje cech TNM (ocena stopnia zaawansowania nowotworu według trzech kryteriów: guz pierwotny, regionalne węzły chłonne, przerzuty odległe) raka jelita grubego, które determinują dalsze postępowanie terapeutyczne i określają rokowanie. W Tab. 6 przedstawiono klasyfikację zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wraz z odsetkiem 5-letnich przeżyć.

Tabela 5. Definicje cech TNM raka jelita grubego [17].

Guz pierwotny	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i> – wewnątrz nabłonka lub naciek blaszki właściwej błony śluzowej
T1	Guz nacieka warstwę podśluzówkową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka warstwę podsukowiczą lub niepokryte otrzewną tkanki okołookrężnicze
T4a	Guz powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury anatomiczne
Regionalne węzły chłonne	
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0	Brak przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzut w 1 regionalnym węźle chłonnym
N1b	Przerzut w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	Depozyt nowotworowy w warstwie podsukowiczej lub tkankach miękkich okołookrężniczych lub okołoodbytnicznych, bez przerzutu w regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4-6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w co najmniej 7 regionalnych węzłach chłonnych
Przerzut odległy	
M0	Przerzut odległy nieobecny
M1a	Przerzuty ograniczone do jednego narządu (wątroba, płuco, jajnik, pozaregionalny węzeł chłonny)
M1b	Przerzuty w więcej niż jednym narządzie bez obecności przerzutów do otrzewnej
M1c	Obecne przerzuty do otrzewnej bez lub z obecnością przerzutów do innych organów

Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego według UICC oraz odsetki 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy w zależności od stopnia zaawansowania [17].

Stopień zaawansowania	TNM	Odsetek 5-letnich przeżyć (%)
0	Tis N0 M0	
I	T1-T2 N0 M0	74,0
IIA	T3 N0 M0	66,5
IIB	T4a N0 M0	58,6
IIC	T4b N0 M0	37,3
IIIA	T1-T2 N1/N1c M0 T1 N2a M0	73,1
IIIB	T3-T4a N1/N1c M0 T2-T3 N2a M0 T1-T2 N2b M0	46,3
IIIC	T4a N2a M0 T3-T4a N2b M0 T4b N1-N2 M0	28,0
IVA	każdy T każdy N M1a	5,7
IVB	każdy T każdy N M1b	
IVC	każdy T każdy N M1c	

1.6. Leczenie

1.6.1. Leczenie chirurgiczne

Leczenie operacyjne raka jelita grubego zależy od stopnia zaawansowania i technicznych możliwości wykonania resekcji. Guzy zlokalizowane w odległości mniejszej niż 15 cm od brzegu odbytu klasyfikowane są jako guzy odbytnicy i ich leczenie odbiega od standardów leczenia guzów zlokalizowanych w pozostałej części raka jelita grubego – zarówno jeśli chodzi o leczenie operacyjne, jak również o leczenie systemowe. Przed podjęciem decyzji o leczeniu operacyjnym wykonuje się badania mające na celu określenie resekcyjności guza poprzez ocenę stopnia zaawansowania, do których należą: badanie endoskopowe oraz badania obrazowe klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Współczesna radiologia wykorzystuje takie metody jak: ultrasonografia (USG), w tym endosonografia (USG endoskopowe), rezonans magnetyczny (MRI), tomografia komputerowa (CT), pozytonowa tomografia emisyjna (PET/CT). Ponadto wykonuje się badania krwi, w tym: morfologię, biochemię oraz badanie stężenia CEA we krwi [2].

W raku okrężnicy bez przerzutów odległych postępowanie chirurgiczne polega na resekcji odpowiedniego fragmentu jelita wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi przy wykorzystaniu technik tradycyjnych (laparotomia) lub zabiegów laparoskopowych. Operacje

laparoskopowe wiążą się z szybszym powrotem do zdrowia po operacji, krótszym czasem hospitalizacji, lepszą kontrolą bólu i szybszym powrotem funkcjonalności przewodu pokarmowego, jednak nie u każdego chorego są możliwe do wykonania. Ponadto resekcje laparoskopowe przeprowadzane są jedynie w dobrze wyposażonych ośrodkach przez wyspecjalizowany zespół chirurgów [18-21].

Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie odcinka jelita zajętego przez guz nowotworowy wraz z marginesem zdrowych tkanek, wycięcie krezki w zakresie splotu od guza oraz wycięcie odpowiedniej liczby węzłów chłonnych wraz z wystarczającą objętością tkanki tłuszczowej, w której mogą znajdować się mikrodepozyty nowotworowe. Minimalna liczba węzłów chłonnych z okolicznego splotu chłonnego pobrana podczas zabiegu do oceny stopnia zaawansowania wynosi 12. Nieadekwatna limfadenektomia (ocena mniejszej ilości węzłów chłonnych) skutkuje możliwością niedoszacowania stopnia zaawansowania nowotworu i stanowi później wskazanie do włączenia leczenia uzupełniającego u chorych w II stopniu zaawansowania [22].

Zakres operacji zależy od umiejscowienia guza i w przypadku raka okrężnicy wyróżnić można kilka rodzajów resekcji, które przedstawiono w Tab. 7. Podkreślić jednak należy, że klasyfikacja dotyczy w większości operacji wykonywanych w trybie planowym. W przypadku operacji wykonywanych w trybie pilnym np. z powodu podejrzenia niedrożności i ryzyka perforacji – najczęściej wykonuje się kolostomie odbarczające. Do niedrożności jelita grubego spowodowanej nowotworem najczęściej dochodzi w guzach esicy lub zgięcia śledzionowego. Sytuacja nagła wymaga wytworzenia sztucznego połączenia między światłem jelita a powłokami jamy brzusznej (stomia). Ostre objawy niedrożności dotyczą zwykle bardziej zaawansowanych nowotworów, u chorych w starszym wieku, obciążonych chorobami współistniejącymi.

Pacjenci w znacznym stadium zaawansowania nowotworu (gdy zmiana jest trwale nieoperacyjna) kwalifikowani są do zabiegów paliatywnych, takich jak resekcja jelita, zespolenia omijające, kolostomia odbarczająca. W tym przypadku nie ma ustalonych standardów postępowania, a sposób leczenia chirurgicznego w dużej mierze zależy od celu, jaki jest potencjalnie możliwy do osiągnięcia. W wybranej grupie chorych można rozważyć próbę radykalnego leczenia, na przykład poprzez resekcję guza pierwotnego i jednoczesową, bądź odroczoną resekcję zmian przerzutowych [23].

Tabela 7. Zakres operacji w zależności od lokalizacji guza [2, 23].

Typ resekcji	Zakres resekcji
Hemikolektomia prawostronna	Końcowy odcinek (5-10 cm) jelita krętego, kątnica, wstępnica, zgięcie wątrobowe i połowa poprzecznicy do poziomu naczyń okrężniczych.
Poszerzona hemikolektomia prawostronna	Zgięcie wątrobowe okrężnicy i środkowej części poprzecznicy.
Hemikolektomia lewostronna	Od okolicy lewego zgięcia okrężnicy do bliższej części odbytnicy.
Poszerzona hemikolektomia lewostronna	Guzy poprzecznicy zlokalizowane w pobliżu zgięcia śledzionowego.
Sigmoidektomia	Esica, bliższy fragment odbytnicy, dystalny odcinek zstępnicy.
Subtotalna kolektomia	Prawie całkowite wycięcie okrężnicy.

Standardy postępowania okołoperacyjnego wdrażane w wielu ośrodkach mają na celu zmniejszenie stresu pooperacyjnego i poprawę opieki poprzez wspomaganie procesów zdrowienia po operacji i opracowane zostały w formie protokołu ERAS [24]. Hospitalizacja, której celem była operacja, kończy się w momencie potwierdzenia: tolerancji diety doustnej, braku konieczności podawania płynów dożylnie, opanowania bólu lekami doustnymi, poziomu aktywności fizycznej podobnego do przedoperacyjnego [2, 24].

Monitorowanie chorych po przebytej resekcji raka okrężnicy ma na celu wykrycie wznowy we wczesnym stadium. Dane statystyczne potwierdzają, że u około 50% chorych operowanych z powodu raka jelita grubego dochodzi do wznowy, a u ok. 10% chorych wykrywane są zmiany metachroniczne [25, 26]. Przez pierwsze 5 lat po operacji obserwacja pacjentów polega na badaniu przedmiotowym, oznaczeniu stężenia CEA w surowicy, kolonoskopii i CT jamy brzusznej z kontrastem według ustalonego planu. 80% nawrotów obserwuje się w ciągu 24 miesięcy od operacji, stąd częstotliwość badań w tym okresie jest większa. Wznowy miejscowe zlokalizowane w wątrobie lub płucu rozpatrywane są pod kątem możliwości ich radykalnej resekcji. Zmiany rozsiane kwalifikowane będą do leczenia systemowego [1, 2, 25-28].

1.6.2. Leczenie systemowe

1.6.2.1. Leczenie adjuwantowe

Leczenie uzupełniające (chemioterapia adjuwantowa) raka okrężnicy polega na podawaniu leków cytostatycznych po doszczętnej makroskopowo i mikroskopowo resekcji guza nowotworowego (R0), przy potwierdzeniu braku przerzutów odległych (pM0) oraz przy

potwierdzeniu optymalnego zakresu limfadenektomii (co najmniej 12 regionalnych węzłów chłonnych drenujących chłonkę z danego odcinka okrężnicy zostało wyciętych i zbadanych) [15, 29, 30].

Pierwsze badania kliniczne dotyczące chemioterapii uzupełniającej w raku jelita grubego przeprowadzone zostały pod koniec lat 50. XX wieku i dotyczyły stosowania takich związków, jak np. thiotepa i floksurydyna. Nie wykazały jednak one różnic w czasie wolnym od choroby i całkowitym przeżyciu pacjentów, u których stosowano chemioterapię adjuwantową w porównaniu do chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie [31]. Przesłanki teoretyczne, wyniki badań dotyczące zastosowania chemioterapii uzupełniającej w innych nowotworach oraz wskaźniki przeżyć pacjentów z rakiem jelita grubego w dalszym ciągu stanowiły impuls do dalszych poszukiwań.

Badania z lat 90. XX wieku potwierdziły, że trzyletnie przeżycie bez objawów nowotworu (*disease free survival*, DFS) u chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, nie poddanych chemioterapii uzupełniającej, wynosi około 50% (44-52%) [32]. Wykazano ponadto, że spośród chorych, u których rozpoznano raka okrężnicy, 33,5% ma III stopień zaawansowania, 38,7% ma II stopień zaawansowania [33] i w tych grupach chorych znajdują się pacjenci, którzy mogą odnieść korzyść z uzupełniającej chemioterapii.

Wyniki wcześniejszych badań, jak i praca Labianki i wsp. z 1995 roku [34] dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 5-fluorouracylu z kwasem folinowym potwierdziły miejsce tego leku w wytycznych leczenia raka okrężnicy. W 1999 Wolmark i wsp. [35] porównali skuteczność 5-fluorouracylu modulowanego leukoworyną ze skutecznością 5-fluorouracylu i lewamizolu. Wyniki badania dowiodły, że skojarzenie 5-fluorouracylu z leukoworyną może być akceptowalnym standardem terapeutycznym.

Kolejne badania wykazały, że doustna kapecytabina jest skuteczną alternatywą do dożylnego podawania fluorouracylu z leukoworyną/folinianem wapnia w uzupełniającym leczeniu raka okrężnicy [36, 37], a dodanie oksaliplatyny do schematu leczenia fluorouracylem i leukoworyną poprawia wyniki leczenia [38]. Badanie IMPACT zdefiniowało optymalny czas trwania leczenia uzupełniającego (na 6 miesięcy), określiło standard dawkowania i zweryfikowało częstotliwość występowania działań niepożądanych [39].

Zastosowanie chemioterapii adjuwantowej w grupie chorych w III stopniu zaawansowania, w porównaniu z samym leczeniem operacyjnym, zwiększa wskaźnik przeżyć

5-letnich DFS do 67% (z 55%) i 5-letnich przeżyć całkowitych do 71% (z 64%), co przekłada się na względną redukcję ryzyka nawrotu (DFS) o 30% i zgonu (OS) o 26% [40].

Leczenie chorych w III stopniu zaawansowania nowotworu stanowi dziś podstawowe wskazanie do stosowania leczenia uzupełniającego. W II stopniu zaawansowania włączenie leczenia uzupełniającego jest indywidualną decyzją, aktualnie wyniki badań klinicznych nie dają jednoznacznej odpowiedzi na temat zysku terapeutycznego przy leczeniu uzupełniającym tej grupy chorych [41].

Zgodnie z wytycznymi PTOK, chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych fluoropirymidynowych standardowo trwa 6 miesięcy i dla chorych w III stopniu zaawansowania zmniejsza względne ryzyko wznowy o 45%, a zgonu — o 33%, zwiększa odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby z 44% do 62%, a przeżyć całkowitych — z 64% do 76%. W wybranej grupie chorych można zastosować schemat oparty na fluoropirymidynie z oksaliplatyną. Dodanie oksaliplatyny wiąże się z nieznacznym zwiększeniem skuteczności, jednak stosowanie tego leku ograniczone jest jego toksycznością. Nie potwierdzono korzyści z leczenia uzupełniającego przy stosowaniu irynotekanu, ani leków celowanych molekularnie, czyli leków stosowanych w leczeniu rozsialego raka jelita grubego [15]. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu uzupełniającym przedstawiono w Tab. 8.

Tabela 8. Schematy chemioterapii uzupełniającej w raku okrężnicy. Opracowanie własne na podst. [15].

Schemat	Lek	Dawka	Częstotliwość podawania
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej (lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce)	200 mg/m ² i.v., dzień 1. i 2.	Co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. bolus, dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² i.v. wlew 22 godz, dzień 1. i 2.	
XELODA	Kapcytabina	1250 mg/m ² p.o. 2 x dziennie, dzień 1-14	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	85 mg/m ² i.v. wlew 2 godz, dzień 1.	Co 14 dni
FOLFOX-4	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. bolus, dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² i.v. wlew 22 godz, dzień 1. i 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej (lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce)	200 mg/m ² i.v., dzień 1. i 2.	
CAPOX (XELOX)	Kapcytabina	850 – 1000 mg/m ² p.o. 2 x dziennie, dzień 1-14.	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² i.v. przez 2 godz, dzień 1.	

Schemat FOLFOX-4 w porównaniu z LVFU2 zmniejsza względne ryzyko wznowy o 22% (odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby — 66,4% wobec 58,9%) i zgonu o 20% (odsetek 6-letnich przeżyć — 72,9% wobec 68,7%). Schemat CAPOX znamienne zmniejsza względne ryzyko wznowy o 20% (odsetek 7-letnich przeżyć wolnych od choroby — 63% wobec 56%) oraz ryzyko zgonu o 17% (odsetek 7-letnich przeżyć — 73% wobec 57%) bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, w porównaniu z LVFU2 [15]. Wybrane badania kliniczne III fazy uzupełniającej chemioterapii raka okrężnicy wraz z DFS i OS przedstawiono w Tab. 9.

Tabela 9. Zestawienie wyników wybranych badań III fazy chemioterapii adjuwantowej. Opracowanie własne na podst. [30, 38].

Badanie	Leczenie	DFS 5 lat (%)	OS (%)
NSABP C-03	5-Fu + LV	73 vs 64 (3 lata) p= 0,0004	84 vs 77 (3 lata) p= 0,003
	vs Lomustyna + VCR + 5-Fu		
Mayo Clinic	5-Fu + LV	74 vs 58 p= 0,001	74 vs 58 (5 lat) p= 0,001
	vs (-)		
MOSAIC	FOLFOX-4	73,3 vs 67,4 p= 0,003	78,5 vs 76 (7 lat) p= 0,046
	vs 5-Fu + LV		

Leczenie uzupełniające należy rozpocząć w terminie do 6 tygodni od zabiegu. Wykazano jednak, że chemioterapia rozpoczęta w ciągu 8 tygodni jest dopuszczalna, ale wiąże się z istotnie gorszym OS. Chemioterapia adjuwantowa może być przydatna nawet z opóźnieniem wynoszącym około 5 miesięcy, kiedy powikłania pooperacyjne uniemożliwiają włączenie leczenia we wcześniejszym czasie [42].

Czas trwania terapii w dalszym ciągu jest przedmiotem badań. Aktualnie standardem jest leczenie trwające 6 miesięcy. Są jednak badania, których wyniki wskazują na to, że wśród chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania leczonych uzupełniająco według schematów FOLFOX lub CAPOX istnieją sytuacje równorzędności klinicznej 3- i 6-miesięcznej terapii. Wykazano, że u pacjentów leczonych CAPOX, 3 miesiące terapii są tak samo skuteczne, jak 6 miesięcy, szczególnie w podgrupie niskiego ryzyka [43]. Z drugiej strony francuskie badanie mające na celu ocenę wpływu skrócenia czasu trwania leczenia uzupełniającego na toksyczność i skuteczność leczenia wykazało wyższość 6-miesięcznej chemioterapii adjuwantowej z wykorzystaniem schematów zawierających oksaliplatynę (FOLFOX-6, CAPOX) w porównaniu z 3-miesięczną, zwłaszcza w podgrupach T4 i / lub N2 (w III stopniu zaawansowania). Zaktualizowane wyniki badania IDEA potwierdziły, że dla

chorych z histopatologicznym stopniem zaawansowania pT1–3N1 istnieje możliwość skrócenia czasu leczenia uzupełniającego schematem CAPOX o połowę. Takie postępowanie pozwala zarówno utrzymać dotychczasową efektywność 6-miesięcznego leczenia uzupełniającego opartego na oksaliplatynie, jak również ograniczyć ryzyko występowania działań niepożądanych, w tym przewlekłej neuropatii [29, 44].

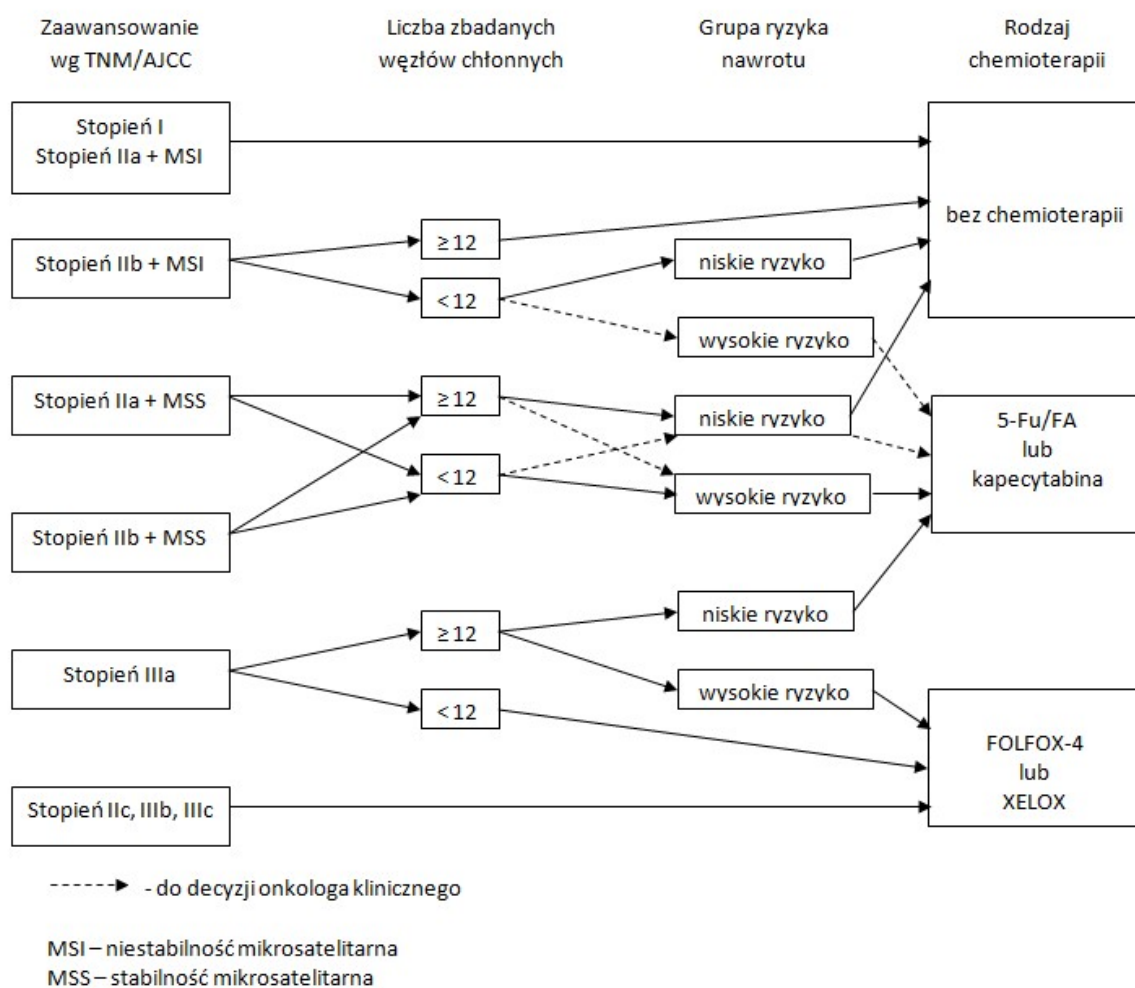
Zalecenia ASCO z 2019 roku dotyczące czasu trwania leczenia uzupełniającego raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania z wykorzystaniem chemioterapii opartej na oksaliplatynie i fluoropirymidynie opracowane na podstawie zbiorczej analizy badań klinicznych wskazują, że w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (T4 i / lub N2), chemioterapia uzupełniająca powinna być stosowana przez okres 6 miesięcy. Pacjentom z niskim ryzykiem nawrotu (T1, T2 lub T3 i N1) można zaproponować 6-miesięczną lub 3-miesięczną chemioterapię uzupełniającą. Krótsza kuracja zmniejsza liczbę działań niepożądanych, jak również nie powoduje istotnej różnicy w czasie przeżycia wolnym od choroby [45].

Decyzja o włączeniu leczenia uzupełniającego wśród chorych w II stopniu zaawansowania klinicznego budzi wątpliwości ze względu na brak jednoznacznych badań potwierdzających zasadność tego leczenia. Rozbieżności w wynikach badań potwierdzają konieczność indywidualizacji decyzji, z uwzględnieniem obecności czynników ryzyka, do których zaliczyć można:

- obecność cechy T4,
- duży stopień złośliwości histologicznej,
- mała liczba usuniętych węzłów chłonnych,
- perforacja guza w trakcie operacji,
- zabieg wykonywany w trybie pilnym,
- niedrożność,
- perforacja,
- inwazja naczyń dookoła guza [29, 46, 47].

Zasadniczym problemem w dalszym ciągu pozostaje fakt, że wyżej wymienione sytuacje określone jako czynniki ryzyka nie znalazły potwierdzenia jako czynniki, dla obecności których włączenie chemioterapii uzupełniającej przynosi korzyść. Pewną próbą w pomocy obiektywizacji stratyfikacji grupy chorych II stopniu zaawansowania, którym

należy włączyć leczenie uzupełniające, jest wskazanie molekularnych czynników ryzyka nawrotu procesu nowotworowego, wśród których w praktyce klinicznej wykorzystywana jest ocena niestabilności mikrosatelitarnej (MSI). MSI to marker genetycznych mechanizmów naprawy błędnie sparowanych nukleotydów DNA. Wykazano, że przeżycie całkowite chorych z wyższym stopniem MSI jest dłuższe, a korzyść z chemioterapii uzupełniającej niewielka [48]. Aktualnie ocena MSI zawarta jest w algorytmach wyboru leczenia chorych na raka okrężnicy w II stopniu zaawansowania (Ryc. 1.).



Rycina 1. Algorytm postępowania w wyborze chemioterapii adjuwantowej. Opracowanie własne na podst. [1, 2].

Część badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia adjuwantowego raka okrężnicy poświęcono osobom starszym i próbie oceny wagi odrębności tej populacji chorych. Wartość tego leczenia u pacjentów w podeszłym wieku oceniano od „nieskutecznych” [49], do „tak skutecznych jak u osób młodych” [50]. Wobec braku badań z randomizacją przeprowadzonych specjalnie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku, analizy retrospektywne wskazują, że wpływ na czas wolny od progresji

(PFS) może być taki sam, jak u młodych osób, ale punkty końcowe, które obejmują zgon z jakiegokolwiek powodu, przeżycie wolne od nawrotu (RFS), przeżycie wolne od choroby (DFS) i przeżycie całkowite (OS) są gorsze u osób starszych. Jest to szczególnie istotne, jeśli schemat leczenia zawiera oksaliplatynę. Potrzeba uzupełniającej chemioterapii po operacji raka jelita grubego u starszych pacjentów jest zasadniczo taka sama, jak u młodszych pacjentów. Wyniki badań zwracają jednak uwagę na to, że zmniejszenie ryzyka nawrotu może być podobne, pod warunkiem, że wybrane leczenie jest dobrze tolerowane. Dodanie oksaliplatyny do fluoropirymidyny prawdopodobnie nie jest korzystne u osób w wieku powyżej około 70 lat. Jeśli jednak pacjentom w podeszłym wieku podaje się leczenie zawierające oksaliplatynę, najprawdopodobniej właściwym czasem leczenia jest trzymiesięczna terapia [49, 51]. Część badaczy twierdzi, że włączenie chemioterapii u osób powyżej 70. roku życia w II stopniu zaawansowania, nawet jeśli obecne są czynniki ryzyka, nie przynosi spodziewanej korzyści [47].

Fluoropirymidyny

Podstawę leczenia uzupełniającego raka okrężnicy stanowi dożylnie podawanie 5-fluorouracylu, bądź jego doustnej pochodnej, kapecytabiny. Syntezę 5-fluorouracylu opracował i opisał w 1957 roku Dushinsky, a na początku lat 60. XX wieku lek został wprowadzony do użycia [52]. Zarówno 5-fluorouracyl jak i kapecytabina wpisane są na listę *20th WHO Model List of Essential Medicines* [53, 54].

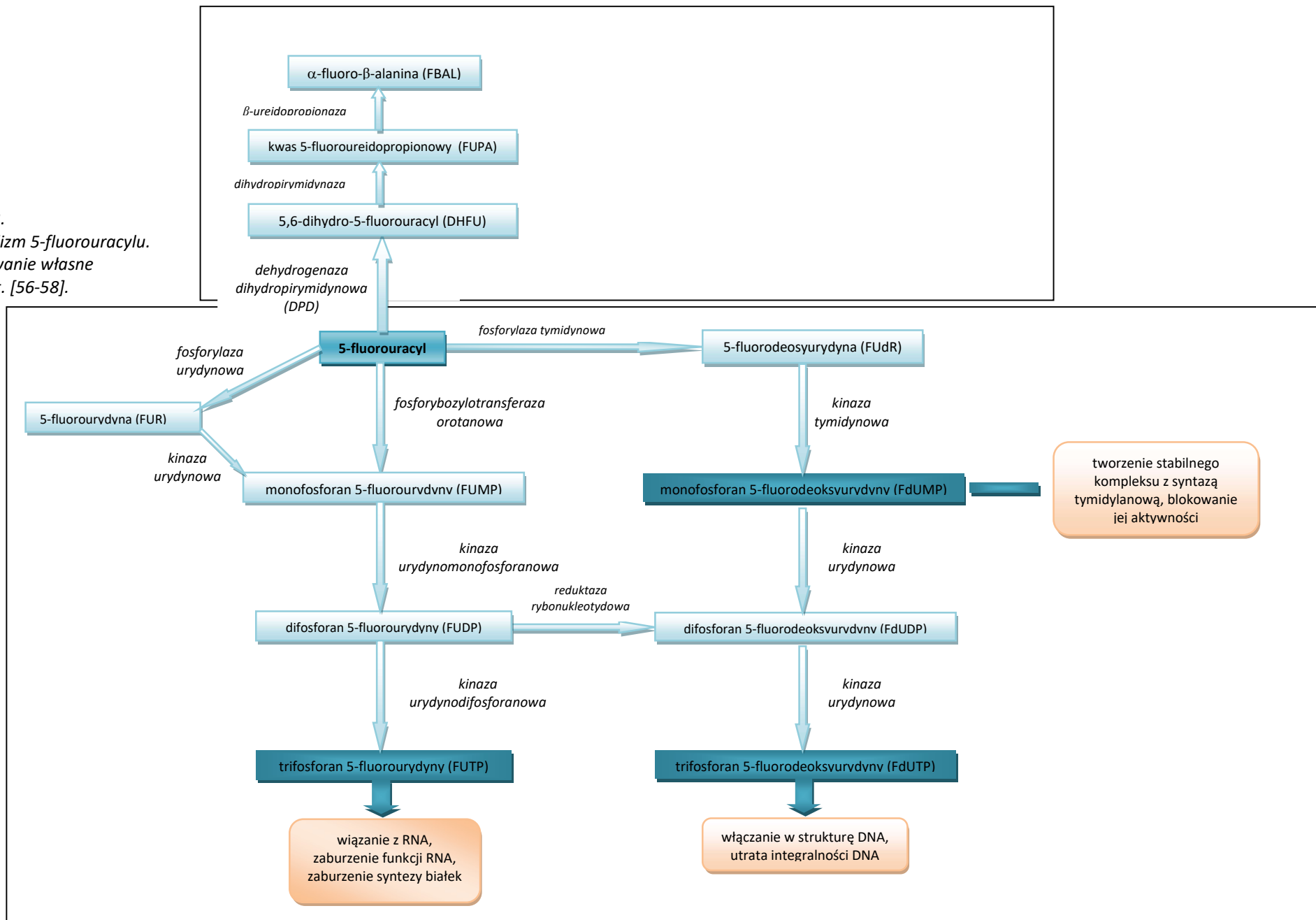
5-Fluorouracyl jest fluorowaną pochodną pirymidyny i należy do grupy antymetabolitów przeciwnowotworowych. Mechanizm działania polega na zaburzaniu syntezy kwasów nukleinowych, a w konsekwencji na hamowaniu podziałów komórek. Lek ten wykazuje dużą zmienność parametrów farmakokinetycznych już na etapie wchłaniania. Biodostępność waha się w przedziale od 0 do 80%, co dyskwalifikuje ten lek z podania doustnego. Po podaniu dożylnym lek rozmieszczany jest w całym organizmie, przenika przez barierę krew-mózg, wiąże się z białkami osocza w około 10%, V_d wynosi 0,12 l/kg [55]. Metabolizm 5-fluorouracylu przebiega dwoma szlakami: anabolicznym i katabolicznym [56-58].

W wyniku procesów katabolicznych powstają nieaktywne farmakologicznie metabolity, głównie α -fluoro- β -alanina (FBAL), która wydalana jest wraz z moczem. Ten szlak metaboliczny dotyczy około 80% 5-fluorouracylu krążącego we krwi i związany jest przede

wszystkim z aktywnością enzymu metabolizującego lek, jakim jest dehydrogenaza dihydropyrimidynowa (DPD). W wątrobie, w wyniku reakcji katabolizowanej przez DPD, następuje redukcja 5-fluorouracylu do 5,6-dihydro-5-fluorouracylu (DHFU), dalej do nieaktywnego kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA), a następnie, w obecności β -ureidopropionazy, ulega przekształceniu do FBAL. Ten szlak nie prowadzi do powstania aktywnych metabolitów.

W wyniku procesów anabolicznych powstają nukleotydy, które działają cytotoksycznie w trzech mechanizmach. Pierwszy związany jest z tworzeniem stabilnego kompleksu monofosforanu 5-fluorodeoksyurydyny (FdUMP) z syntazą tymidylanową (TS). Wiązanie to blokuje aktywność TS, czyli enzymu katalizującego reakcję przekształcenia deoksyurydynomonofosforanu (dUMP) do deoksytymidynomonofosforanu (dTMP), należącego do kluczowych substratów w biosyntezie komórkowego DNA. Tym samym obecność FdUMP zaburza syntezę i naprawę DNA. Drugi z aktywnych metabolitów 5-Fu, trifosforan 5-fluorodeoksyurydyny (FdUTP), wbudowuje się w strukturę DNA, powodując utratę jego integralności. Trzeci metabolit, jakim jest trifosforan 5-fluorouracydyny (FUTP), wiąże się z RNA, przez co następuje utrata funkcji RNA, skutkująca zaburzeniem syntezy białek w komórce [56 - 58]. Powyższy cykl przemian przedstawiono na Ryc. 2.

Rycina 2.
Metabolizm 5-fluorouracylu.
Opracowanie własne
na podst. [56-58].



Dehydrogenaza dihydropyrimidynowa odgrywa znaczącą rolę w metabolizmie fluoropirymidyn, tym samym wpływając na poziom toksyczności tej grupy leków. Gen kodujący DPD wykazuje genetycznie uwarunkowany polimorfizm, z którego wynika zmienność międzysobnicza zarówno stężenia, jak i aktywności DPD. Niedobór tego enzymu powoduje akumulację 5-Fu w organizmie, co jest przyczyną objawów toksyczności tego leku. Obecnie przyjętym sposobem doboru dawki 5-Fu jest dostosowanie dawki do powierzchni ciała przy uwzględnieniu dawkowania wynikającego z wybranego schematu. Przeprowadzane badania populacyjne aktywności DPD wykazują, że częściowy niedobór DPD dotyczy 3-9%, a całkowity około 0,1% populacji rasy białej i w związku z tym optymalizacja leczenia fluoropirymidynami powinna uwzględniać ocenę aktywności DPD przed włączeniem leku [59-63]. Postępowanie takie ogranicza ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z podaniem zbyt wysokiej dawki.

Inną opcją pozwalającą na optymalizację leczenia z wykorzystaniem 5-Fu, jest dawkowanie tego leku na podstawie wyników pomiarów stężenia leku we krwi (TDM). Istnieje coraz więcej dowodów na to, że dawkowanie 5-Fu na podstawie TDM jest możliwe i wpływa na wyniki kliniczne poprzez poprawę skuteczności schematów opartych na tym leku i zmniejszenie toksyczności. Barię we wdrożeniu procedury w rutynową praktykę stanowi być może metodologia badania, która opiera się z jednej strony na pobieraniu próbek w ściśle określonym czasie, z drugiej na wykorzystaniu metod analizy instrumentalnej, głównie chromatograficznych (HPLC, HPLC/MS) i immunoenzymatycznych. Przegląd badań klinicznych nad stężeniem 5-Fu i jego metabolitów w osoczu wykazał, że dawkowanie na podstawie BSA obarczone jest dużym ryzykiem niedodawkowania lub przedawkowania leku, a dawkowanie skorygowane przez wyniki TDM pozwala osiągać stężenia, które wcześniej zostały wyznaczone jako docelowe dla różnych form podania [64]. Zmiana stężenia leku w czasie pozwala na określenie AUC (*area under the curve*) podania 5-Fu, które koreluje z wynikami leczenia (skutecznością i bezpieczeństwem), co udowodniono dla kilku wskazań stosowania 5-Fu, w tym CRC [65].

W latach 70. XX wieku zaczęto zwracać uwagę na możliwości zwiększenia skuteczności poprzez stopniowe wydłużanie wlewów z 5-Fu. W związku z krótkim biologicznym okresem półtrwania leku, wynoszącym około 10 – 15 min, jak również wiedzą na temat czasu działania leku ograniczonego jedynie do fazy S cyklu komórkowego wywnioskowano, że efektywność leczenia zwiększy wydłużenie czasu ekspozycji komórki

nowotworowej na lek. Koncepcja ta stała się przesłanką do tworzenia schematów opartych na 5-Fu w taki sposób, że lek ten podawany jest przez kilka następujących po sobie dni, albo jako ciągła infuzja trwająca nawet 120 godzin, z następującą przerwą trwającą do kolejnego cyklu.

Podanie w postaci przedłużonego wlewu w porównaniu do pojedynczego wstrzyknięcia (bolus) powoduje zmianę PK leku wyrażającą się zmianą w parametrach takich jak: $t_{0,5}$, V_d , AUC, C_{max} i wprowadzeniem do opisu PK nowego parametru, jakim jest stężenie w stanie stacjonarnym (C_{SS}). Określono przy tym wyższą skuteczność kliniczną podania rozciągniętego w czasie, co wyraża się aktualnie przyjętymi schematami leczenia przedstawionymi w Tab. 8, w tym przypadku w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy. [65, 66].

Późniejsze badania porównawcze doprowadziły do wykazania pewniej przewagi wstrzyknięcia (bolus) nad wlewem przedłużonym wśród pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego. Kardi toksyczność jest stosunkowo powszechnym powikłaniem związanym z podawaniem 5-Fu, a część badań dowodzi, że pacjenci z istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową otrzymujący ciągłe wlewy 5-Fu, w przeciwieństwie do schematu opartego na bolusie, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko kardi toksyczności [67].

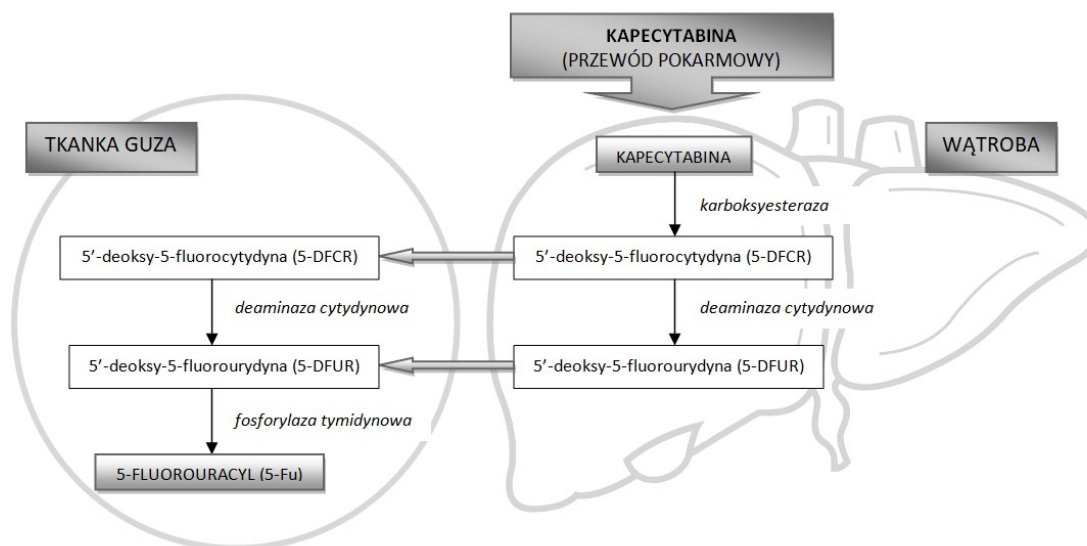
Koncepcja minimalizacji toksyczności leku ze zwiększeniem skuteczności jest podstawą tworzenia postaci leku ukierunkowanej na cel, jakim jest komórka nowotworowa. W praktyce klinicznej od wielu lat stosuje się nowoczesne postacie leku przeciwnowotworowego, które minimalizują toksyczny wpływ leku na zdrowe komórki (np. antracykliny z postaci liposomów). Podobne badania prowadzone są nad 5-Fu. W przypadku tego leku badania idą w kierunku wykorzystania technologii nanocząsteczek, np. chitozanu, jako nośnika leku. Pozajelitowe podawanie 5-Fu w postaci zamkniętej w nanocząsteczce prowadzi do dystrybucji leku w organizmie, w tym do tkanki guza, która charakteryzuje się niższym pH. W takim środowisku następuje degradacja struktury nośnika i uwolnienie leku z matrycy naocząsteczki, co powoduje ograniczenie działania ogólnoustrojowego leku przy zwiększonej toksyczności na komórki nowotworowe. Rozwiązania te wymagają jednak potwierdzenia w wynikach badań klinicznych [68].

Alternatywę do podania dożylnego 5-Fu stanowi wprowadzona do użytku w 1998 roku kapecytabina, fluoropirymidynowa pochodna przeznaczona do podawania doustnego,

prolek 5-fluorouracylu [54]. Podstawowe dane farmakokinetyczne leku przedstawiono w Tab. 10, natomiast szlak prowadzący do powstania 5-Fu wraz z uwzględnieniem miejsca przemian przedstawiono na Ryc. 3. Po podaniu doustnym biodostępność kapecytabiny wynosi prawie 100%. Wraz z krwią lek dostaje się do wątroby, gdzie pod wpływem enzymów metabolizujących przekształca się do 5'-deoksy-5-fluorocytydyny i 5'-deoksy-5-fluorourydyny. Związki te w komórce nowotworowej aktywowane zostają do 5-Fu dzięki fosforylacji tymidynowej, której stężenie w tkance nowotworowej jest zazwyczaj wyższe niż w zdrowych tkankach. Dzięki tym przemianom osiąga się wyższe stężenie 5-Fu w tkankach guza. Dalszy ciąg przemian 5-Fu przebiega analogicznie jak przy podaniu dożylnym [54, 63, 69-73].

Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne kapecytabiny i jej metabolitów. Opracowanie własne na podst. [54,73].

1250mg/m ² p.c. kapecytabiny	5'-DFCR	5'-DFUR	5-FU	FBAL
C _{max} w 14 dniu leczenia (µg/ml)	3,05	12,1	0,95	5,46
T _{max} (h)	2,00	2,00	2,00	3,34
AUC (µg·h/ml)	7,24	24,6	2,03	36,3
Procent wiązania z białkami osocza (%)	54	10	62	10
t _{0,5} (h)	1,11	0,66	0,76	3,23



Rycina 3. Aktywacja kapecytabiny. Opracowanie własne na podst. [54, 63, 73].

Oksaliplatyna

Oksaliplatyna (OXA) to jedyny, poza 5-Fu i kapecytabiną, lek przeciwnowotworowy, dla którego w badaniach klinicznych wykazano korzyść w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy. OXA klasyfikowana jest jako analog platyny III generacji, zawiera grupę

1,2-diaminocykloheksanową (DACH) w kompleksie z platyną i grupą szczawianową. Lek ten stosowany jest od 1999 roku, pierwotnie zarejestrowany wyłącznie w leczeniu rozlanego raka jelita grubego. Mechanizm działania alkilującego związku wynika z tworzenia wiązań krzyżowych w obrębie nici DNA przez uwodnione pod wpływem biotransformacji pochodne oksaliplatyny. Związki te wykazują tropizm do miejsc w DNA bogatych w guaninę i cytozynę, wiążą się z atomem azotu (N7), tworząc *cross-linki*: wewnątrzłańcuchowe, międzyłańcuchowe oraz pomiędzy DNA a sąsiadującymi białkami. Skutkiem tego dochodzi do przerwania syntezy DNA i wyzwolenia efektu cytotoksycznego. Ponadto udowodniono, że oksaliplatyna wiąże się z polimerazą RNA i blokuje tym samym syntezę RNA [74]. Oksaliplatyna wykazuje synergizm hiperaddycyjny w połączeniu z 5-Fu, prawdopodobnie poprzez spowalnianie katabolizmu 5-Fu, wynikające ze zmniejszenia aktywności syntazy tymidylanowej w obecności oksaliplatyny (Ryc. 2) [75].

Farmakokinetyka oksaliplatyny jest trójfazowa, charakteryzuje się krótką początkową fazą dystrybucji i długą końcową fazą eliminacji ($t_{0,5}$ wynosi 252–273 h). Nie obserwowano kumulacji, zmienność międzyosobnicza i wewnątrzosobnicza jest umiarkowana do małej (odpowiednio: 33% i 5%). We krwi platyna wiąże się nieodwracalnie z białkami osocza (głównie z albuminą) i erytrocytami. Uważa się, że kumulacja platyny w krwinkach nie ma znaczenia klinicznego. Platyna jest szybko usuwana z osocza poprzez wiązanie kowalencyjne z tkankami i wydalanie przez nerki. Wydalanie z moczem ($53,8 \pm 9,1\%$) jest dominującą drogą eliminacji platyny, wydalanie z kałem dotyczy około 3% podanej dawki. Klirens nerkowy platyny jest istotnie skorelowany z szybkością przesączania kłębuszkowego, co wskazuje, że droga nerkowa jest głównym mechanizmem eliminacji platyny. Zmienne, takie jak wiek, płeć i zaburzenia czynności wątroby, nie mają istotnego wpływu na klirens platyny. OXA podlega szybkiej i rozległej nieenzymatycznej biotransformacji, głównie do monochloro-, dichloro- i diaminocykloheksanowych pochodnych platyny. OXA nie jest metabolizowana przez cytochrom P450 i nie hamuje izoenzymów tego cytochromu. Platyny nie wypierają z białek osocza jednocześnie stosowanych leków, w badaniach nie zaobserwowano również wyraźnych interakcji PK między OXA a 5-Fu [75, 76].

Skuteczność oksaliplatyny w połączeniu z 5-Fu w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy udowodniły badania kliniczne. W badaniu MOSAIC opublikowanym przez André i wsp. porównano wyniki leczenia uzupełniającego raka okrężnicy w II i III stopniu zaawansowania w dwóch ramionach badania. W pierwszym pacjenci leczeni byli zgodnie

ze schematem LVFU2 (5-Fu, bez OXA) w drugim FOLFOX-4 albo FLOX (5-Fu z OXA). Przeżycie bez objawów choroby w grupie otrzymującej oksaliplatinę wyniosło 78,2% wobec 72,9% w grupie otrzymującej LV5FU2 ($p=0,01$). Późniejsze aktualizacje wyników wykazały różnice w dłuższych okresach czasu, które przedstawiono w Tab. 9. Celem wtórnym badania była ocena toksyczności. Gorączka i infekcja występują w 1,8% wobec 0,2% odpowiednio dla grupy z OXA/bez OXA, natomiast neutropenia 41,1% i 4,7%, odpowiednio. Neuropatia obwodowa dotyczy 12,4% chorych otrzymujących oksaliplatinę. Ogólne wykazano, że toksyczność leczenia z wykorzystaniem oksaliplatinę jest wyższa, jednak umieralność kojarzona z terapią w obu grupach była stosunkowo niska (0,5%) [38]. Do podobnych wniosków prowadzą wyniki badania NSABP C07 wraz z późniejszymi aktualizacjami [77]. Na podstawie tych badań stwierdzono, że FOLFOX-4 jest standardem w adjuwantowej terapii raka okrężnicy w stadium III. Analiza podgrup chorych w stadium II (badania Teixeira i wsp.) wskazuje na to, że FOLFOX-4 stanowi opcję leczenia dla chorych wysokiego ryzyka w stadium II, nie jest jednak zalecany u chorych w stadium II bez czynników ryzyka [78]. Analogiczne wnioski dotyczą starszych chorych (powyżej 70 roku życia), dla których korzyść z leczenia zawierającego oksaliplatinę może okazać się znikoma.

1.6.2.2. Leczenie systemowe w stadium rozsiewu

W momencie rozpoznania raka jelita grubego u około 25% chorych występują przerzuty odległe, ponadto u około 50% pacjentów pierwotnie leczonych radykalnie rozwiną się w ciągu 5 lat przerzuty odległe i pacjenci z tych grup kwalifikowani będą od leczenia paliatywnego. Leczenie to różni się w sposób istotny od chemioterapii uzupełniającej przede wszystkim intencją leczenia, jak również jego skutecznością i ilością opcji terapeutycznych, jakie niesie za sobą współczesne leczenie choroby rozsianej. Podstawowymi lekami pozostają fluoropirymidyny, a poza oksaliplatiną dostępny jest irynotekan, przeciwciała monoklonalne: anty-VEGF i anty-EGFR, inhibitory RAS, BRAF i MEK, terapia antyangiogenna drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych receptorów dla VEGF oraz skojarzenie analogów nukleozydów z inhibitorami fosforylasy tymidynowej. Leczenie systemowe choroby w stadium rozsiewu, w odróżnieniu od leczenia uzupełniającego, trwa do progresji, albo nieakceptowalnej toksyczności, a jego cechą charakterystyczną jest

sekwencyjny wybór kolejnych linii leczenia. W nielicznych sytuacjach leczenie systemowe stanowi element leczenia radykalnego, o ile przerzuty określone zostały jako reakcyjne (dotyczy to zwykle pojedynczych przerzutów do wątroby). W Tab. 11 przedstawiono przegląd wybranych leków przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu rozlanego raka jelita grubego.

Tabela 11. Wybrane leki wykorzystywane w terapii choroby rozlanej. Opracowanie własne na podst. [79-86].

Lek	Opis
5-fluorouracyl, kapecytabina	(lek przedstawiony w rozdz. 1.6.2.1.)
oksaliplatyna	(lek przedstawiony w rozdz. 1.6.2.1.)
irynotekan	Inhibitor topoisomerazy I, stosowany łącznie z fluoropirymidyną albo w monoterapii. Główne działania niepożądane to biegunki, nudności, wymioty, zaburzenia hematologiczne (neutropenia).
bewacyzumab	Przeciwciało monoklonalne wiążące się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) stosowany w kombinacjach z cytostatykami lub w monoterapii jako terapia podtrzymująca. Działania niepożądane manifestować może m.in. jako nadciśnienie tętnicze, białkomocz, powikłania zakrzepowo-zatorowe, krwawienia oraz upośledzenie gojenia ran.
cetuksymab, panitumumab	Przeciwciała monoklonalne skierowane swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) stosowane w kombinacjach z cytostatykami lub w monoterapii jako terapia podtrzymująca. Działania niepożądane leków dotyczą głównie reakcji skórnych w postaci wysypki, świądu, suchości skóry, złuszczenia się i martwicy skóry, ale także reakcji nadwrażliwości i zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego.
aflibercept	Białko fuzyjne blokujące aktywację receptorów VEGF poprzez działanie jako fałszywy receptor wiążący się z VEGF-A, przez co następuje zahamowanie wzrostu nowych naczyń krwionośnych w okolicy guza. Stosowany w kombinacji z cytostatykami (FOLFIRI). Działania niepożądane leku dotyczą głównie zwiększonego ryzyka krwawień, zaburzeń hematologicznych, nadciśnienia tętniczego.
triflurydyna + typiracyl	Nukleozydowy analog tymidyny (triflurydyna) w połączeniu z inhibitorem fosforylasy tymidynowej (typiracyl). Triflurydyna po aktywacji w komórce nowotworowej wbudowywana jest bezpośrednio do DNA, co prowadzi do zaburzenia funkcji DNA. Typiracyl hamuje rozkład triflurydyny zachodzący już na etapie pierwszego przejścia. Lek stosowany jest w postaci doustnej w monoterapii po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia. Działania niepożądane leku to przede wszystkim toksyczność hematologiczna, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki).
regorafenib	Inhibitor kinaz białkowych, w tym kinaz biorących udział w angiogenezie nowotworowej, onkogenezie i przerzutach. Lek stosowany jest w postaci doustnej, w monoterapii, po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia. Działania niepożądane leku obejmują zespół ręka-stopą, osłabienie, biegunkę, uszkodzenie wątroby, krwawienia, nadciśnienie tętnicze.

1.6.2.3. Leczenie wspomagające

Leczenie uzupełniające w wielu przypadkach wymaga prowadzenia leczenia wspomagającego, którego celem jest łagodzenie niepożądanych objawów leczenia systemowego. Szczególne miejsce w leczeniu opartym na 5-fluorouracylu zajmuje folinian wapniowy (lub L-folinian disodowy w równoważnej dawce), którego obecność w schematach

leczenia wynika ze zwiększenia cytotoksycznego działania 5-Fu poprzez stabilizację tworzonego w procesie metabolizmu FdUMP oraz kompleksu FdUMP z TS (Ryc. 2). Połączenie obu leków zwiększa siłę działania 5-Fu, jednocześnie zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych [87].

Wśród leków osłonowych wykorzystywanych w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego wymienić można następujące:

- glikokorytkosteroidy (GKS),
- antagoniści receptora serotoninowego 5HT₃,
- antagonisty receptorów dopaminergicznych (metoklopramid),
- inhibitory pompy protonowej,
- czynniki stymulujące wzrost kolonii linii granulocytarnych.

Leki z wyżej wymienionych grup wykorzystywane są celem minimalizowania występowania działań niepożądanych leczenia, w tym głównie nudności, wymiotów (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) i toksyczności hematologicznej [88-90], a włączenie leku wspomagającego wynika z indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia danych działań niepożądanych. Charakterystykę poszczególnych leków przedstawiono w rozdziale dotyczącym działań niepożądanych leczenia systemowego (rozd.1.7).

1.7. Powikłania leczenia uzupełniającego

Toksyczność jakiegokolwiek terapii zawsze ogranicza skuteczność leczenia, a wyraża się zmniejszeniem dawki, bądź wyborem schematu leczenia dostosowanym do rezerw czynnościowych organizmu pacjenta. Ma to szczególne znaczenie w terapii onkologicznej, albowiem już od lat 60. XX wieku, zgodnie z koncepcją Skippera [91] wiadomo, że odsetek komórek niszczonych przez cytostatyki jest adekwatny do jednorazowej dawki leku. Skuteczność terapii jest wprost proporcjonalna do dawki, a dla bezpieczeństwa zależność ta przyjmuje charakter odwrotnie proporcjonalny. Wysoka toksyczność leków stosowanych w onkologii jest powszechnie znana, udowodniona zarówno teoretycznie (mechanizmami działania leków), jak również praktycznie (opisami przypadków klinicznych). Działania niepożądane leczenia onkologicznego stanowią naturalną konsekwencję terapii, których

obraz kliniczny zależeć będzie od agresywności prowadzonego leczenia. Aktualna, obowiązująca od 2013 roku, definicja działania niepożądanego brzmi następująco: „każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego” [92].

1.7.1. Systemy klasyfikacji działań niepożądanych

Niepożądane działania leków można zaszeregować do odpowiednich typów zgodnie z ogólnie przyjętą klasyfikacją Rawlinsa i Thomsona w 1977 roku [93], później rozszerzoną i uzupełnioną. Inny podział działań niepożądanych, określanany jako DoTS, opiera się na takich parametrach jak: dawka/stężenie leku, które powoduje działanie niepożądane, czas potrzebny do ujawnienia się powikłania i podatność na czynniki usposabiające do jego wystąpienia [94]. Uzupełnieniem powyższej klasyfikacji jest system EIDOS, który opisuje mechanizm, z którego wynika działanie niepożądane [95].

Ilościowe określenie częstości występowania działań niepożądanych, wykorzystywane między innymi w charakterystykach produktów leczniczych, przedstawia się następująco:

- bardzo często: $> 1/10$,
- często: $> 1/100$ do $< 1/10$,
- niezbyt często: $> 1/1\ 000$ do $< 1/100$,
- rzadko: $> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$,
- bardzo rzadko: $< 1/10000$,
- częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Dla leczenia onkologicznego, celem usystematyzowania i ułatwienia oceny stopnia nasilenia toksyczności, opracowana została przez *National Cancer Institute* (NCI) skala *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [96, 97].

W związku z obserwowaną różną częstotliwością występowania działań niepożądanych w różnych grupach pacjentów podejmowane są próby identyfikacji uwarunkowań toksyczności leczenia przeciwnowotworowego. Na podstawie wyników badań obserwacyjnych można wskazać rodzaje toksyczności, które są odpowiedzialne za zmiany w planowanym schemacie leczenia. Narzędziem do tego typu oceny może być parametr określanany jako modyfikacja leczenia wywołana toksycznością (*toxicity-induced modification of treatment*, TIMT). TIMT definiowany jest jako:

- zmniejszenie dawki,
- tymczasowe przerwanie leczenia,
- nieplanowane zakończenie leczenia,
- zmiana schematu leczenia,

o ile przyczyna powyższych tkwi w toksyczności terapii i nie ma związku z progresją choroby [98].

1.7.1.1. Klasyfikacja Rawlinsa i Thomsona

Klasyfikacja Rawlinsa i Thomsona (z późn. uzupełnieniem) dzieli działania niepożądane na sześć typów, które przedstawiono w Tab. 12.

Tabela 12. Klasyfikacja działań niepożądanych. Opracowanie własne na podst. [93].

Typ	Charakterystyka	Przykład
A	Zależne od dawki, związane z mechanizmem działania leku, zwykle wynikają z niespecyficzności miejsca docelowego działania leku, możliwe do przewidzenia.	Mielosupresja po 5-fluorouracylu.
B	Niezależne od dawki leku i jego mechanizmu działania, najczęściej mają nieprzewidywalny charakter immunologiczny.	Reakcje alergiczne po oksaliplatinie.
C	Związane z długotrwałym stosowaniem leku, zależne od dawki i czasu stosowania leku.	Osteoporoza wiązana z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów.
D	Reakcje obserwowane po długim czasie od rozpoczęcia terapii, również wiele lat od jej zakończenia.	Wtórne nowotwory hematologiczne po chemioterapii.
E	Reakcje związane z nagłym odstawieniem leku.	Ostra niewydolność nadnerczy po nagłym odstawieniu glikokortykosteroidów.
F	Brak skuteczności terapii mimo stosowania zalecanych dawek.	Brak odpowiedzi na leczenie, chemooporność.

W leczeniu systemowym nowotworów, w tym leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, najczęściej występują działania niepożądane typu A.

1.7.1.2. Klasyfikacja CTCAE

Działania niepożądane według CTCAE pogrupowane są według etiologii, narządu lub układu oraz przyczyny. Każde działanie niepożądane definiowane i ocenione jest według 5-stopniowej skali nasilenia. Ogólne kryteria oceny nasilenia działań niepożądanych według CTCAE przedstawiono w Tab. 13. Wadą tej klasyfikacji jest brak uwzględnienia czasu trwania działań niepożądanych, który może mieć istotny wpływ na jakość życia.

Tabela 13. Ogólne kryteria oceny nasilenia działań niepożądanych według CTCAE. Opracowanie własne na podst. [96, 97].

Stopień nasilenia toksyczności	Opis
1	Brak lub niewielkie objawy, zalecona obserwacja kliniczna lub badania diagnostyczne, brak wskazań do interwencji.
2	Objawy umiarkowane, zalecona nieinwazyjna interwencja, mały wpływ na czynności dnia codziennego.
3	Ciężkie, klinicznie istotne, ale niezagrażające życiu objawy, wskazana hospitalizacja lub jej przedłużenie, ograniczona samoobsługa.
4	Stan zagrożenia życia, wskazana pilna interwencja.
5	Zgon związany z zagrożeniem życia.

1.7.2. Działania niepożądane fluoropirymidyn

Nasilenie toksyczności 5-Fu i kapecytabiny zależy od dawki, schematu leczenia i indywidualnych cech pacjenta. Wykazano [59- 62, 99], że toksyczność fluoropirymidyn jest ściśle uzależniona od wariantu genu (1p21.3), który koduje białko DPD (Ryc. 2, rozdz. 1.6.2.1.) i wyraża się mielosupresją, zapaleniem śluzówek, biegunką, nudnościami, obrzękami dłoni i stóp. W związku z tym rekomenduje się oznaczanie poziomu DPD przed włączeniem fluoropirymidyn w terapii. 9% populacji rasy kaukaskiej ma niski poziom DPD, 0,5% tej populacji charakteryzuje się całkowitym brakiem tego enzymu [100, 101]. Mimo podobieństwa mechanizmu działania, 5-Fu i kapecytabina różnią się profilem działań niepożądanych.

Profil toksyczności 5-fluorouracylu, poza bardzo często występującym zahamowaniem czynności szpiku kostnego, obejmuje również bardzo często występującą hiperurykemię, zmiany w zapisie EKG, krwawienie z nosa, opóźnione gojenie ran. Często zgłaszany jest ból w klatce piersiowej, niezbyt często zaburzenia układu nerwowego w postaci oczopląsu, bólu głowy, niewyraźne widzenie. Do rzadkich i bardzo rzadkich działań niepożądanych zaliczyć można reakcje alergiczne, zaburzenia endokrynologiczne (zwiększenie stężenia hormonów tarczycowych), leukoencefalopatię, arytmie, niewydolność serca. Ponadto wykazano, że podawanie 5-fluorouracylu w postaci szybkiego wstrzyknięcia częściej skutkuje mielosupresją, zapaleniem jamy ustnej i biegunką, a podanie w postaci przedłużonego wlewu częściej wywołuje wystąpienie zespołu ręka-stopa [54, 96, 101]. Badania prowadzone w ostatnich latach zwracają uwagę na kardiotoxyczność 5-Fu, która wynika prawdopodobnie ze skurczu naczyń wieńcowych pod wpływem leku oraz towarzyszących temu zaburzeń koagulologicznych [96, 102, 103].

Kapecytabina, w porównaniu do 5-fluorouracylu, rzadziej powoduje toksyczność hematologiczną (neutropenię, małopłytkowość) i odczyny śluzówkowe, ale częściej wywołuje erytodyzestezę dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopą). Poza zespołem ręka-stopą do bardzo często występujących działań niepożądanych w leczeniu kapecytabiną zalicza się jadłowstręt, biegunki, wymioty, nudności, ból brzucha, zmęczenie i astenię. Często występują mielosupresja, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, depresja, ból głowy, zaburzenia smaku, zwiększone łzawienie, zakrzepowe zapalenie żył, zaparcia, objawy dyspeptyczne, wysypka, bóle kończyn i pleców. Rzadko i bardzo rzadko zgłaszane są: obrzęk naczynioruchowy, hipokaliemia, cukrzyca, splątanie, zaburzenia widzenia, zaburzenia pracy serca, żółtaczka, poważne odczyny skórne w postaci pęcherzy, owrzodzeń, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka [73, 96, 99, 104-106]. Podobnie jak w przypadku 5-Fu, w badaniach podkreśla się kardiotoxyczność kapecytabiny. Badania porejestracyjne rozszerzyły listę potencjalnych zdarzeń przede wszystkim ze strony układu sercowo-naczyniowego (migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy, bradykardia) u pacjentów leczonych kapecytabiną, tworząc nowy czynnik ryzyka dla stosowania tego leku [107, 108].

1.7.3. Działania niepożądane oksaliplatyny

Działaniami niepożądanymi związanymi z wlewem oksaliplatyny są występujące bardzo często: mielosupresja (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość), hipokaliemia, zaburzenia poziomu glukozy we krwi, zaburzenia układu nerwowego (pod postacią obwodowej neuropatii czuciowej, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy), duszność, nudności, wymioty, biegunki, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, osłabienie. Ponadto często występują odwodnienie, depresja, zaburzenia widzenia, krwawienia, wysypka, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, złuszczenie się skóry. Niezbyt często lub rzadko notowane są: ototoksyczność, zwłóknienie płuc i śródmiąższowa choroba płuc [38, 76, 77, 96, 109, 110].

Pośród wyżej wymienionych bardzo ważne znaczenie ma neurotoksyczność (*chemotherapy – induced peripheral neuropathy*, CIPN) wiązana z obecnością grupy szczawianowej w strukturze cząsteczki. Wystąpienie CIPN ogranicza możliwości stosowania optymalnych dawek leku, może utrzymywać się długi czas od zakończenia leczenia,

a u niektórych pacjentów objawy utrzymują się wiele lat, co w sposób znaczący może ograniczać jakość życia [110, 111]. Według niektórych badaczy, częstotliwość CIPN po oksaliplatinie dotyczy nawet ponad 90% pacjentów [38, 112].

1.8. Zapobieganie i leczenie powikłań

Powikłania po leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynikają ze specyfiki stosowanych leków (wybrany schemat chemioterapii), indywidualnej wrażliwości pacjenta na lek, wieku, płci, chorób współistniejących, równoległe zażywanych innych leków, zwyczajów żywieniowych oraz – w przypadku doustnych leków, np. kapecytabiny - *compliance*, czyli przestrzegania zaleceń pacjenta do zleconej farmakoterapii [113, 114].

Obraz działań niepożądanych leczenia uzupełniającego zawiera się w opisie działań niepożądanych poszczególnych leków, jednak toksyczność w przypadku schematów wielolekowych (FOLFOX-4, XELOX) jest częstsza, niż w przypadku monoterapii. Potwierdzono to już na podstawie badania MOSAIC, którego wtórnym celem była ocena toksyczności chemioterapii adjuwantowej raka jelita grubego. Badanie dowiodło, że umieralność kojarzona z terapią w obu grupach (FOLFOX4 vs LV5FU2) była na podobnym poziomie (0,5%), 3 i 4 stopień neutropenii wyraźnie częściej dotyczył pacjentów otrzymujących FOLFOX (41,1% vs 4,7%). Częstotliwość CIPN również wyraźnie różnicowała profil toksyczności: 92% pacjentów w grupie z oksaliplatiną, 15,6% w grupie bez oksaliplatyny. W Tab. 14 przedstawiono szczegółowo częstotliwości występowania działań niepożądanych leczenia uzupełniającego raka okrężnicy uzyskane na podstawie badania MOSAIC [38].

Tabela 14. Zestawienie działań niepożądanych chemioterapii uzupełniającej wg badania MOSAIC [38].

Działania niepożądane (%)	FOLFOX4		LVFU2		wartość p	
	G1-G4	G3, G4	G1-G4	G3, G4	G1-G4	G3, G4
Parestezje	92,0	12,4	15,6	0,2	<0,001	0,001
Neutropenia	78,9	41,1	39,9	4,7	<0,001	<0,001
Trombocytopenia	77,4	1,7	19,0	0,4	<0,001	0,001
Anemia	75,6	0,8	66,9	0,3	<0,001	0,09
Nudności	73,7	5,1	61,1	1,8	<0,001	<0,001
Biegunka	56,3	10,7	48,4	6,6	<0,001	<0,001
Wymioty	47,2	5,8	24,0	1,4	<0,001	<0,001
Zapalenie jamy ustnej	41,6	2,7	39,6	2,2	0,34	0,41
Zmiany skórne	31,5	2,0	35,5	2,4	0,05	0,67
Łysienie	30,2	NA	28,1	NA	0,28	NA
Reakcje uczuleniowe	10,3	2,9	1,9	0,2	<0,001	<0,001
Zakrzepica, zapalenie żył	5,3	1,2	6,5	1,8	0,48	0,29
Gorączka neutropeniczna, infekcje	1,8	1,8	0,2	0,2	<0,001	<0,001

1.8.1. Nudności i wymioty

Nudności i wymioty (CINV) występują bardzo często [38, 55, 73, 76] w trakcie leczenia uzupełniającego raka okrężnicy. Potencjał emetogeny 5-fluorouracylu i kapecytabiny określa się jako niski (częstość 10 – 30%), oksaliplatyny jako średni (częstość 30 – 90%).

Zapobieganie CINV, poza metodami nefarmakologicznymi, polega na podawaniu jednego lub kilku leków (w zależności od potencjału emetogennej chemioterapii), do których należą: antagoniści receptorów serotoninowych (antagoniści 5-HT₃) [115, 116] i deksametazon [117]. Niewielkie znaczenie praktyczne posiada jeszcze metoklopramid, którego rola w zapobieganiu CINV zmalała po publikacji wyników badań dotyczących oceny stosunku korzyści do ryzyka występowania działań niepożądanych leku, w tym objawów neurologicznych (głównie zaburzeń pozapiramidowych) [118, 119].

Nasilenie nudności i wymiotów wg CTCAE przedstawiono w Tab. 15.

Tabela 15. Nasilenie nudności i wymiotów według CTCAE. Opracowanie własne na podst. [97, 120].

Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
Nudności				
Utrata apetytu bez zmian zwyczajów żywieniowych.	Zmniejszone spożycie pokarmów doustnych bez znaczącego spadku masy ciała czy niedożywienia.	Nieadekwatne do zapotrzebowania spożycie kaloryczne pokarmów lub płynów, wskazane leczenie dojelitowe lub pozajelitowe.	-	-
Wymioty				
1-2 epizody (w odstępie \geq 5 min) w ciągu doby.	3-5 epizodów (w odstępie \geq 5 min) w ciągu doby.	6 lub więcej epizodów (w odstępie \geq 5 min) w ciągu doby; wskazane leczenie dojelitowe lub pozajelitowe.	Konsekwencje zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja.	Zgon

1.8.2. Neutropenia

Neutropenia oznacza zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) poniżej 1500/ μ l. Spadek liczby granulocytów poniżej 500/ μ l określany jest mianem agranulocytozy. Z punktu widzenia klinicznego zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej 1000/ μ l wiąże się ze znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia zakażeń. Konsekwencją neutropenii może być gorączka neutropeniczna [121]. Zgodnie z wynikami badania MOSAIC, mielotoksyczność pod postacią neutropenii występuje u prawie 80% pacjentów leczonych FOLFOX-4 i u prawie 40% pacjentów leczonych wyłącznie 5-fluorouracylem. Ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej spowodowanej chemioterapią uzupełniającą w raku

jelita grubego jest niewielkie i wynosi 1,8% dla FOLFOX-4 i 0,2% dla LVFU2 [38]. Podział neutropenii ze względu na stopień nasilenia wg CTCAE przedstawia Tab. 16.

Tabela 16. Nasilenie neutropenii według CTCAE. Opracowanie własne na podst. [97].

Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
< DGN* – 1500/mm ³	< 150 – 1000/mm ³	< 1000 – 500/mm ³	< 500/mm ³	-

* DGN - dolna granica normy

Leczenie i profilaktyka gorączki neutropenicznej związane są ze stosowaniem antybiotykoterapii, początkowo szerokospektralnej, empirycznej, a w miarę możliwości identyfikacji czynnika – celowanej. W wybranej grupie chorych można rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytarnych (G-CSF) [122].

1.8.3. Małopłytkowość

Zmniejszenie wytwarzania płytek krwi w szpiku jest najczęstszą przyczyną małopłytkowości w trakcie chemioterapii. Zgodnie z klasyfikacją CTCAE, wyróżnia się cztery stopnie nasilenia małopłytkowości, przedstawione w Tab. 17. Powikłanie to dotyczy ponad 77% pacjentów leczonych według schematu FOLFOX-4 i 19% leczonych samą fluoropirymidyną [38].

Tabela 17. Nasilenie małopłytkowości według CTCAE. Opracowanie własne na podst. [97].

Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
< DGN* – 75.000/mm ³	< 75.000 – 50.000/mm ³	< 50.000 – 25.000/mm ³	< 25.000/mm ³	-

* DGN - dolna granica normy

Bezobjawowa małopłytkowość, poza ewentualnym odstawieniem leków cytostatycznych oraz przyjmowanych leków antyagregcyjnych lub przeciwkrzepliwych do czasu normalizacji liczby płytek, najczęściej nie wymaga leczenia. Jeśli nasilona małopłytkowość spowodowana hipoplazją szpiku wymaga leczenia objawowego, postępowaniem z wyboru jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych. Glikokortykosteroidy stosuje się głównie w przypadku immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP) [123].

1.8.4. Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa wywołana chemioterapią jest częstym działaniem niepożądanym ograniczającym intensywność leczenia, występującym u 30-40% pacjentów poddawanych chemioterapii. W leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, CIPN wiąże się

przede wszystkim z podawaniem oksaliplatyny i dotyczy nawet 90% pacjentów poddanych leczeniu na bazie tego leku [38, 124, 125].

CIPN manifestuje się najczęściej symetrycznymi objawami czuciowymi, takimi jak mrowienie, drętwienie, parestezje, dyzestezje oraz ból zlokalizowany w dystalnych częściach palców dłoni i stóp. Wywołuje osłabienie mięśniowe, dysfunkcję układu autonomicznego, a nawet uszkodzenie nerwów czaszkowych. W dalszej kolejności może prowadzić do utraty możliwości wykonywania ruchów precyzyjnych, a w konsekwencji do istotnego pogorszenia jakości życia [112, 126].

Oksaliplatyna wywołuje najczęściej czuciową, przewlekłą neuropatię indukowaną zimnem (z towarzyszącymi mrowieniami i cierpieniem palców, głównie dłoni) [127, 128], częściej występuje u osób powyżej 70 roku życia [129]. Około 50% pacjentów leczonych oksaliplatyną zgłasza dolegliwości bólowe [130]. Zdarza się, że objawy CIPN nasilają się po zakończeniu leczenia, zwykle poprawa następuje po 3 miesiącach od zakończenia podawania oksaliplatyny, jednak odwracalność stanowi nadal przedmiot badań [127, 128].

Nasilenie objawów związanych z obwodową neuropatią indukowaną chemioterapią według kryteriów CTCAE przedstawia Tab. 18.

Tabela 18. Nasilenie CIPN wg CTCAE. Opracowanie własne na podst. [97].

Objaw	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Parestezje	Objawy ogólne.	Umiarkowane	Ciężkie objawy	-	-
Obwodowa neuropatia ruchowa	Asymptomatyczna (obserwacja diagnostyczna lub kliniczna).	ograniczające aktywność w ciągu dnia.	ograniczające aktywność w ciągu dnia (w tym zdolność do samoobsługi).	Konsekwencje zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja.	Zgon.
Obwodowa neuropatia czuciowa	Bezobjawowa.				-

Dowiedziano [131], że długotrwałe (utrzymujące się przez min. 3 lata) objawy CIPN wynikają z dłuższego czasu leczenia z zastosowaniem oksaliplatyny (terapia 3 miesiące vs terapia 6 miesięcy). W tym samym badaniu potwierdzono ponadto, że częstość występowania CIPN jest istotnie niższa u pacjentów leczonych według schematu XELOX niż u pacjentów leczonych według schematu FOLFOX zarówno przez 3 miesiące (7,9% vs 15,7%; p=0,04), jak i przez 6 miesięcy (21,0% vs 34,1%; p=0,02). Podobne badanie przeprowadzone w populacji fińskiej potwierdziło zależność wystąpienia objawów od czasu leczenia oksaliplatyną, nie dowiedziano jednak zależności związanej ze schematem chemioterapii (XELOX vs FOLFOX). Długotrwała neuropatia występowała u 69% pacjentów (stopień 1/2/3/4

u odpowiednio: 36/24/8/1%, mediana czasu trwania objawów: 4,2 roku). Badanie nie potwierdziło sezonowych zmian w nasileniu objawów [132].

Ryzyko wystąpienia długotrwałego CIPN można ograniczyć poprzez zmniejszenie dawki skumulowanej, natomiast opóźnienie dawki prawdopodobnie nie przynosi efektu [133]. Inny sposób minimalizacji ryzyka toksyczności przedstawili badacze z Francji [134]. Polega on na przejściu z dawkowania opartego na powierzchni ciała (BSA) na dawkowanie oparte na beztłuszczowej masie ciała (LBM). Badanie potwierdziło, że objawy CIPN po oksaliplatynie można zmniejszyć, dostosowując dawki do LBM, a niska LBM jest istotnym czynnikiem prognostycznym toksyczności u pacjentów, którzy leczeni byli FOLFOX-4, z dawkowaniem na powierzchnię ciała [134]. Inną metodą minimalizującą ryzyko CIPN jest przeprowadzanie testów sensorycznych przed włączeniem do terapii, których wyniki stanowiłyby wskazówkę w wyborze schematu leczenia [135]. Aktualnie nie ma leków o potwierdzonej skuteczności, które można stosować w leczeniu objawów CIPN [136].

1.8.5. Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

Zespół ręka–stopa (*hand foot syndrome*, HFS), znany także jako erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (*palmoplantar erythrodysesthesia*, PPE), jest dermatozą rozwijającą się u chorych poddawanych niektórym rodzajom chemioterapii i charakteryzuje się zaczerwienieniem, dyskomfortem, obrzękiem i mrowieniem dłoni lub podeszew stóp. Powikłanie to w przypadku leczenia uzupełniającego raka okrężnicy charakterystyczne jest dla kapecytabiny [137]. Stopnie nasilenia HFS wg CTCAE przedstawiono w Tab. 19.

W badaniach prowadzonych przez Twelves i wsp. potwierdzono, że HFS związany z leczeniem wszystkich stopni występuje u 62% pacjentów leczonych kapecytabiną i 10% pacjentów leczonych 5-fluorouracylem ($p < 0,001$). HFS stopnia 1/2. obserwowano u 44% i 9% ($p < 0,001$), a HFS stopnia 3. u 17% i 0,6% ($p < 0,001$) pacjentów otrzymujących odpowiednio kapecytabinę i 5-fluorouracyl. Dodatkowo analiza *post hoc* badania [138] sugeruje, że występowanie HFS może wiązać się z lepszymi wynikami leczenia u osób przyjmujących kapecytabinę [36, 37, 138].

Tabela 19. Nasilenie HFS wg CTCAE. Opracowanie własne na podst. [97].

Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
Nieznaczne zmiany na powierzchni skóry (rumień, obrzęk, hiperkeratoza). Bez dolegliwości bólowych.	Zmiany skórne (łuszczenie, pęcherze, krwawienia, obrzęk, hiperkeratoza) z towarzyszącym bólem. Ograniczenie w wykonywaniu codziennych czynności.	Ciężkie zmiany skórne (łuszczenie, pęcherze, krwawienia, obrzęk, hiperkeratoza) z towarzyszącym bólem. Znaczne ograniczenie w wykonywaniu podstawowych czynności.	-	-

Aktualnie zapobieganie i leczenie HFS wiąże się z prowadzeniem właściwej pielęgnacji skóry, stosowaniem emolientów i glikokortykosteroidów w postaci miejscowej lub ogólnoustrojowej (w przypadku nasilonych zmian). W leczeniu przeciwbólowym wykorzystuje się miejscowo lidokainę oraz ogólnoustrojowo: niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy, gabapentynę, pregabalinę. W przypadku tworzenia się nadżerek i ran rozważa się miejscowe stosowanie antyseptyków lub antybiotyków. U chorych z bardzo ciężkim przebiegiem HFS wskazane jest czasowe zawieszenie terapii, redukcja dawki, zmiana schematu lub zakończenie leczenia [139, 140].

2. Cukrzyca

2.1. Definicja i podział

Cukrzyca (*diabetes mellitus*, DM) definiowana jest jako grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Etiologiczną klasyfikację cukrzycy przedstawia Ryc. 4. W związku trendami wzrostowymi wszystkich wskaźników epidemicznych, cukrzyca jako jedyna choroba niezakaźna, została uznana przez WHO za epidemię XXI wieku. DM typu II (T2DM) stanowi około 80 – 90% wszystkich przypadków cukrzycy. Rozwój T2DM stanowi wypadkową stylu życia i czynników genetycznych, a wywoływana jest przez niedostateczną produkcję insuliny przez komórki β , przy równoczesnej insulinooporności [141, 142].

CUKRZYCA TYPU I

- Autoimmunologiczna
- Idiopatyczna

CUKRZYCA TYPU II

INNE SPECYFICZNE TYPY CUKRZYCY

- Genetyczne defekty czynności komórki β
- Genetyczne defekty działania insuliny
- Choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki
- Endokrynopatie
- Leki i substancje chemiczne
- Infekcje
- Inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą

CUKRZYCA CIĄŻOWA

- Zaburzenia tolerancji glukozy występujące w ciąży

Rycina 4. Klasyfikacja cukrzycy. Opracowanie własne na podst. [143].

Chorobowość z powodu cukrzycy rośnie w szybkim tempie. Według danych publikowanych przez WHO, liczba chorych na cukrzycę w 2014 wyniosła 422 miliony, większość z chorych mieszka w krajach o niskich i średnich dochodach, a każdego roku 1,6 miliona zgonów jest bezpośrednio spowodowana cukrzycą. W latach 2000 – 2016 nastąpił 5% wzrost przedwczesnej śmiertelności z powodu cukrzycy [144]. Aktualne trendy powalają przypuszczać, że przy braku wdrożenia skutecznych działań, liczba chorych na cukrzycę

w roku 2045 wzrośnie do 700 milionów. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety, a w ostatnich latach obniża się granica wieku zachorowalności [145, 146].

2.2. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy typu II

Czynniki ryzyka wystąpienia T2DM można podzielić na czynniki genetyczne i uwarunkowania środowiskowe. Do najważniejszych zaliczyć można m. in. wiek powyżej 45 lat, płeć żeńską, BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, cukrzycę w wywiadzie rodzinnym, niską aktywność fizyczną, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, stężenie cholesterolu frakcji HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ i/lub stężenie triglicerydów $\geq 250 \text{ mg/dl}$ (2,82 mmol/l) [147-149]. Predyspozycje genetyczne są jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju T2DM [150].

Ryzyko wystąpienia T2DM rośnie wraz z wiekiem, jednak dowiedziono, że T2DM jest częściej rozpoznawana w młodszym wieku i niższym wskaźniku masy ciała u mężczyzn. Hormony płciowe mają duży wpływ na metabolizm energetyczny, skład ciała, funkcjonowanie naczyń i reakcje zapalne i w związku z tym zaburzenia endokrynologiczne dotyczą niekorzystnych cech kardiometabolicznych, obserwowanych u kobiet z nadmiarem androgenów, lub u mężczyzn z hipogonadyzmem. Zarówno czynniki biologiczne, jak i psychospołeczne są odpowiedzialne za różnice między płciami w ryzyku i wynikach leczenia cukrzycy. Cukrzyca osłabia ochronny wpływ płci żeńskiej na rozwój chorób serca i nerek [151].

Dowiedziono, że ryzyko wystąpienia T2DM spada wraz ze wzrostem aktywności fizycznej [152]. Szereg badań potwierdza zależność między otyłością a występowaniem T2DM. Szacuje się, że u ponad 80% chorych na T2DM współistnieje otyłość trzewna, a kolejne badania wykazują, że ryzyko wystąpienia T2DM zmniejsza się proporcjonalnie do poziomu redukcji masy ciała [153, 154].

2.3. Powikłania

Wyróżnia się ostre i przewlekłe powikłania cukrzycy. Do ostrych powikłań zalicza się kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową i hipoglikemię polekową. Wśród powikłań przewlekłych tradycyjnie wyróżnia się powikłania mikroangiopatyczne (powikłania oczne, powikłania nerkowe, neuropatia cukrzycowa, zespół stopy cukrzycowej) i makroangiopatyczne (związane głównie z przyspieszonym rozwojem

miażdżycy). Odrębnym rodzajem przewlekłych powikłań są zmiany skórne, kostne, stawowe oraz zaburzenia psychologiczne i psychiczne. Podział ten jest jednak umowny, albowiem manifestacja jednych powikłań sprzyja rozwojowi drugich. Za najczęstsze powikłanie cukrzycy uznaje się neuropatię cukrzycową: objawy podmiotowe stwierdza się u 25% chorych na cukrzycę, w badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50%, a w badaniu neurofizjologicznym u 90% chorych [148, 155, 156].

Istotnym powikłaniem cukrzycy jest neuropatia cukrzycowa, czyli obecność subiektywnych lub klinicznych cech uszkodzenia obwodowego układu nerwowego występujących w przebiegu cukrzycy, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn stwierdzanych objawów. Rozwój tego powikłania wynika z hiperglikemii, która uruchamia czynniki metaboliczne, naczyniowe i genetyczne. Czynniki metaboliczne, takie jak: aktywacja szlaku poliolowego, stres oksydacyjny, niedobór czynnika wzrostowego nerwów (NGF) przy współistnieniu czynników naczyniowych (zmiany reologiczne, miażdżyca) i czynników genetycznych prowadzą do odcinkowej demielinizacji, zaniku i zwyrodnienia aksonów, zaniku neuronów w rogach przednich i zwojach międzykręgowych [148].

Przewlekła polineuropatia czuciowo-ruchowa dotyczy około 40% pacjentów chorujących na cukrzycę dłużej niż 25 lat. Przebieg jest powolny i postępujący. Objawy to parestezje i dysestezje rąk i stóp, kurcze mięśni, napady bólu, ubytki czucia, osłabienie siły mięśniowej [148, 157-162].

2.4. Farmakoterapia

Naturalny postęp T2DM wymusza indywidualizację postępowania terapeutycznego w trakcie leczenia i wiąże się ze stosowaniem leków o różnych mechanizmach działania. Najważniejszym lekiem w leczeniu cukrzycy pozostaje insulina, a rola tego leku w terapii T2DM wynika z progresywnego charakteru choroby i konieczności intensyfikacji leczenia. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami [143] farmakoterapia T2DM opiera się na następujących lekach: metformina, agoniści receptora GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1), inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), inhibitory SGLT-2 (*sodium-glucose co-transporter-2*, akarboza, agoniści receptorów PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) i pochodne sulfonylomocznika [163-174].

3. Interakcje leków przeciwcukrzycowych z lekami stosowanymi w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy

Zarówno dane rejestracyjne zawarte w Charakterystykach Produktów Leczniczych [55, 73, 76], jak i dane publikacyjne [175, 176] nie wykazały istotnych klinicznie interakcji leków przeciwcukrzycowych z: 5-Fu, kapecytabiną i oksaliplatiną. Pamiętać jednak należy o tym, że powikłania chemioterapii pod postacią nudności i wymiotów mogą skutkować ograniczeniem przyjmowania doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Nie odnotowano [176] istotnych interakcji ondansetronu z lekami przeciwcukrzycowymi. Podkreślić jednak warto, że metformina, jako pochodna biguanidu, strukturalnie przypomina agonistów receptora 5-HT₃. W związku z tym, że aktywacja receptorów 5-HT₃ wywołuje objawy takie jak nudności i wymioty, w badaniu [177] oceniono znaczenie ondansetronu na manifestację objawów niepożądanych metforminy, nie potwierdzono wpływu antagonistów receptora 5-HT₃ na wystąpienie działań niepożądanych metforminy. Badanie wykazało niezależność farmakodynamiczną stosowania tych dwóch leków. Z drugiej strony badanie [178] oceniające właściwości metforminy w skojarzeniu z ondansetronem wykazało zmianę takich parametrów metforminy jak C_{max} (C_{max} metforminy + ondansetron i C_{max} metforminy + placebo wynoszą odpowiednio: 18,3 ± 5,05 i 15,2 ± 3,23, p=0,006) i klirens nerkowy (obecność ondansetronu zmniejsza klirens nerkowy metforminy o 37%, p=0,001). Kliniczne konsekwencje wyników badania nie zostały potwierdzone.

Hiperglikemizujące działanie glikokortykosteroidów wynika przede wszystkim z nasilania insulinooporności. Uznaje się, że substytucyjne dawki glikokortykosteroidów (20 mg/dobę w przeliczeniu na hydrokortyzon) nie mają istotnego wpływu na metabolizm węglowodanów [115]. U chorych leczonych insuliną zastosowanie glikokortykosteroidów wiązać się może ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę, głównie w ciągu dnia. Glikokortykosteroidy powodują przede wszystkim wzrost glikemii poposiłkowej [143]. Wykazano, że profil diabetogennego działania glikokortykosteroidów, jak również czas trwania hiperglikemii po podaniu różnicuje leki z tej grupy [179-182]. W Tab. 20 przedstawiono porównanie diabetogennego działania prednizonu i deksametazonu.

Tabela 20. Efekt diabetogenny prednizonu i deksametazonu. Opracowanie własne na podst. [179, 180].

	Prednizon	Dekametazon
Początek działania hiperglikemizującego	4 godz.	4 godz.
Największe nasilenie działania hiperglikemizującego	8 godz.	b/d
Całkowity czas trwania działania hiperglikemizującego	12-16 godz.	24-36 godz.

4. Cukrzyca a rak okrężnicy

4.1. Ryzyko rozwoju raka okrężnicy u chorych na cukrzycę

W rozdziale 1.3. wśród czynników ryzyka rozwoju raka jelita grubego, w tym raka okrężnicy, wymieniono cukrzycę typu II [7, 183, 184]. Z badań prowadzonych przez Croft i wsp. [185] wynika, że spośród czterech składowych zespołu metabolicznego (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, dyslipidemia) u pacjentów z rakiem jelita grubego tylko cukrzyca stanowi niezależny czynnik wpływający na wyniki przeżycia wolnego od progresji (PFS). Metaanaliza przeprowadzona przez Larssona i wsp. mająca na celu ocenę występowania raka jelita grubego u chorych na cukrzycę (łącznie około 2,6 mln chorych, 15 badań prowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy) wykazała, że cukrzyca zwiększa ryzyko wystąpienia raka jelita grubego; ryzyko względne (*risk ratio*, RR) w populacji osób z cukrzycą wynosi 1,3 (1,2 – 1,4). Związek między cukrzycą a zachorowalnością na raka jelita grubego nie różni się w sposób statystycznie istotny w zależności od płci lub w zależności od umiejscowienia. Udowodniono, że współistnienie cukrzycy koreluje z ryzykiem zgonu na poziomie RR równym 1,26 (1,05 – 1,5) [186]. Inna metaanaliza wykazała, że wśród pacjentów z rakiem okrężnicy, cukrzyca skraca czas całkowitego przeżycia o 19% [187]. Badanie związku cukrzycy z ryzykiem zgonu z powodu raka jelita grubego wykazało, że cukrzyca wiąże się w znamienny sposób z ryzykiem zgonu z powodu raka jelita grubego zarówno u mężczyzn [RR 1,20 (1,06–1,36)], jak i u kobiet [RR 1,24 (1,07—1,43)] [188]. Badania populacyjne ze Szwecji potwierdziły, że dla osób obciążonych cukrzycą skumulowane ryzyko wystąpienia raka jelita grubego pojawia się wcześniej zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, odpowiednio o: 5 i 4 lata. Wyniki powyższej analizy sugerują ponadto zasadność wcześniejszego rozpoczęcia badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego (45 rok życia) w tej grupie chorych [189].

Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej u pacjentów z cukrzycą znacznie zwiększa współistnienie otyłości. Dowiedziono, że wzrost BMI każde o 5 kg/m² powoduje u mężczyzn wzrost ryzyka zapadalności na raka okrężnicy (RR 1,24, p<0,0001) [190].

Badania prowadzone przez Stocks i wsp. dowiodły, że nie tylko cukrzyca, ale też hiperglikemia ma wpływ na powstanie i progresję raka jelita grubego; w tym samym badaniu dowiedziono ponadto, że hiperglikemia wpływa na ryzyko zgonu z powodu raka jelita grubego [191]. Podobne wnioski wysunięto analizując zależność poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c); na każdy 1% wzrostu poziomu HbA1c współczynnik ryzyka wynosi 1,34 (1,12-1,59), p<0,001 [192].

4.2. Czynniki sprzyjające karcynogenezie

Wśród przyczyn częstszego występowania nowotworów u osób obciążonych cukrzycą za główny czynnik uważa się obniżoną wrażliwość komórek na insulinę, która prowadzi do hiperinsulinemii. Insulina ma właściwości mitogenne, a wraz z insulinoopornością (i/lub hiperinsulinemią) dochodzi do zwiększenia biodostępności insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, 2 (*insulin-growth factor 1, 2*, IGF-1, 2) ze względu na obniżoną syntezę białek wiążących, w tym białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor-binding protein 1*, IGFBP-1). Wzrost stężenia insuliny wiąże się z podwyższonym ryzykiem raka jelita grubego [193], a badania Frasca wykazały, że w tkankach różnych nowotworów, również jelita grubego, występuje zwiększona ekspresja receptora insulinowego (głównie izoformy A). Receptor ten wykazuje powinowactwo do IGF-2 i nie podlega zjawisku *down-regulation* w odpowiedzi na hiperinsulinemię [194]. Inne badania dowiodły, że podwyższone stężenie peptydu C wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia raka jelita grubego [195, 196]. Cukrzyca często współistnieje z otyłością, dla której charakterystyczny jest przewlekłe toczący się proces zapalny z podwyższonym stężeniem cytokin prozapalnych (w tym prostaglandyny E2, TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-22), rezystyny i leptyny oraz obniżonym stężeniem adiponektyny [197, 198]. Skutkuje to insulinoopornością i hiperglikemią, które prowadzą do hiperinsulinemii. Istnieje kilka mechanizmów wiążących hiperinsulinemię z karcynogenezą. Krążąca insulina przyspiesza szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK), który odpowiada za proliferację i różnicowanie komórek. Ponadto insulina poprzez fosforylację aktywuje

transferazę farnesylową, która zwiększa ilość aktywowanego białka Ras. Insulina wykazuje powinowactwo do receptorów dla IGF-1. Każdy z tych szlaków zwiększa ryzyko karcynogenezy [199].

Hiperglikemia indukuje stres oksydacyjny, generując powstawanie reaktywnych form tlenu, przyspiesza metabolizm komórki, nasila przemiany szlaków: polioloowego i heksozaminowego, indukuje powstawanie końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek (*advanced glycation end-products*, AGEs), aktywuje kinazę białkową C (CPK). Nadprodukcja wolnych rodników tlenowych, poprzez uszkodzenie DNA, odgrywa istotną rolę w karcynogenezie. Hiperglikemia promuje nie tylko inicjację, ale również promocję i progresję nowotworzenia poprzez stymulowanie glikolizy tlenowej, w której glukoza zużywana jest do wytworzenia mleczanów. Wytworzone w wyniku tego procesu kwaśne mikrośrodowisko sprzyja rozwojowi tkanki nowotworowej [199, 200].

4.3. Leczenie cukrzycy a ryzyko wystąpienia nowotworów

Rola leków przeciwcukrzycowych w procesie nowotworzenia nie jest do końca określona. Badania podejmujące próbę takiej oceny obarczone są zwykle ryzykiem niedoszacowania albo przeszacowania ze względu na progresywny charakter T2DM i konieczność intensyfikacji leczenia w czasie. Niezależnie od tego, biorąc pod uwagę wyniki badań populacyjnych, jak i mechanizmy za nimi stojące, udowodniono działanie przeciwnowotworowe metforminy.

Badania nad mechanizmem działania metforminy i jej aktywującym wpływem na AMPK wykazały, że lek ten hamuje sygnałowanie kinazy mTOR (ssaczego celu rapamycyny, *mammalian target of rapamycin*), które regulują procesy wzrostu, podziału komórek, wpływają na angiogenezę i biosyntezę białek. Z tym mechanizmem powiązano wyniki badań obserwacyjno-populacyjnych, które wykazały, że metformina stosowana u chorych z T2DM obniża zachorowalność na nowotwory w różnych lokalizacjach o 23% w porównaniu z osobami leczonymi pochodnymi sulfonilomocznika [201]. Udowodniono ponadto, że działanie metforminy hamuje rozwój guza, a lek ten wykazuje zdolność do niszczenia komórek macierzystych *in vitro* [202-204]. Retrospektywne badanie przeprowadzone wśród chorych na raka jelita grubego ze współistniejącą T2DM wykazało, że pacjenci leczeni metforminą mają o 30% dłuższy całkowity okres przeżycia (OS u chorych leczonych

metforminą wynosił 76,9 miesiąca vs 56,9 miesiąca u chorych z T2DM leczonych innymi lekami przeciwcukrzycowymi, $p=0,043$) [205]. Do podobnych wniosków doszedł Henderson, który badał zależność między zażywanymi lekami przeciwcukrzycowymi, a rokowaniem u pacjentów z rakiem jelita grubego; grupa pacjentów leczona metforminą odnotowała mniej: zgonów (48% vs 76%, $p<0,001$), nawrotów (4% vs 19%, $p=0,002$) i przerzutów (23% vs 46%, $p=0,001$). Wskaźniki 5-letnich przeżyć (57% vs 37%, $p=0,004$), całkowite przeżycie (5,7 vs 4,1, $p=0,007$) i spadek CEA (72% vs 47%, $p=0,015$) również przemawiają na korzyść pacjentów, których terapia przeciwcukrzycowa oparta była na metforminie [206].

Badania przeprowadzone przez Petersa i wsp. nie wykazały statystycznie istotnej zależności między rodzajem stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego, a ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego [207]. Inny wniosek przedstawia praca Dowlinga, z której wynika, że pacjenci leczeni metforminą rzadziej zapadają na choroby nowotworowe w porównaniu z pacjentami leczonymi insuliną [208]. Podobne dane dostarcza praca Marksa i wsp., którzy do badania włączyli 2412 osób po polipektomii, w wieku 40–89 lat, chorych na T2DM, u których w badaniu kolonoskopowym stwierdzono gruczolaka jelita grubego. Powtórne badanie endoskopowe wykazało, że u chorych z T2DM leczonych metforminą ryzyko ponownego rozwoju gruczolaka jelita grubego jest niższe [209].

Insulinoterapia (podobnie jak stosowanie niektórych innych leków przeciwcukrzycowych) może powodować hiperinsulinemię. Zjawisko to sprzyja rozwojowi nowotworów, jednak bezpośrednia zależność stosowania insuliny na ryzyko nowotworzenia wymaga dalszych badań [7, 210, 211].

Istnieją przesłanki o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym niektórych pochodnych sulfonilomocznika, wymagają one jednak potwierdzenia. Badania, które mogłyby odpowiedzieć na pytanie o potencjalną kancerogenność tej grupy leków konstruowane są zwykle jako badania porównawcze do metforminy, a wnioski z nich płynące dotyczą korzystnych właściwości pochodnej biguanidu [212].

Nie wykazano jak dotąd związku między stosowaniem agonistów receptora GLP-1, inhibitorów PPP-4 i inhibitorów SGLT-2, a ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej [213-215]. Co więcej, badania przedkliniczne dla niektórych leków z wyżej wymienionych grup pozwalają na przypuszczenie, że leki te mają właściwości przeciwnowotworowe. Zauważyć jednak należy, że leki te stosowane są w praktyce klinicznej znacznie krócej niż np. metformina.

5. Wpływ cukrzycy na leczenie uzupełniające raka jelita grubego – przegląd badań

Do tej pory przeprowadzono niewiele badań oceniających wpływ współistnienia cukrzycy na wyniki leczenia uzupełniającego raka okrężnicy. Dostępne badania w tym zakresie polaryzują wyniki na ocenę skuteczności leczenia, w mniejszym stopniu oceniając jego bezpieczeństwo. Toksyczność leczenia uzupełniającego raka jelita grubego oszacowana na podstawie badania MOSAIC w 2004 roku [38] w kolejnych latach była wielokrotnie weryfikowana. W odniesieniu do pacjentów ze współistniejącą cukrzycą wydaje się, że leczenie uzupełniające manifestuje się bardziej nasilonymi działaniami niepożądanymi, a wynikać to może z obecności wspólnych elementów typowych zarówno dla zmian patologicznych charakterystycznych dla cukrzycy, jak również dla profilu działań niepożądanych niektórych leków stosowanych w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego. W tym kontekście na szczególną uwagę zasługują objawy polineuropatii, zarówno w ocenie częstotliwości, nasilenia objawów, jak również czasu trwania, a w niektórych przypadkach odwracalności tych zmian.

Zgodnie z dotychczas przeprowadzonymi badaniami nad bezpieczeństwem leczenia uzupełniającego raka jelita grubego uznaje się, że oksaliplatyna jest czynnikiem znacznie wpływającym na profil bezpieczeństwa, natomiast pochodne fluoropirymidynowe stanowiące podstawę leczenia, charakteryzują się bardziej korzystnym profilem toksyczności [38, 110-112, 216].

W 2010 roku Stein i wsp. opublikowali wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą, którego celem było porównanie śmiertelności, częstości nawrotów i powikłań związanych z leczeniem raka jelita grubego u osób ze współistniejącą cukrzycą w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy. Wykazano, że diabetycy mają zwiększone ryzyko krótko- i długoterminowej śmiertelności. Nie wykazano znaczącej statystycznie różnicy w odniesieniu do bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego [217].

Podobne wnioski płyną z badania oceniającego związek między cukrzycą a śmiertelnością wśród pacjentów z rakiem jelita grubego. Badanie to przeprowadzono na 200 pacjentach z rakiem jelita grubego w różnych stadiach, z czego 64% pacjentów było w stadium III i IV choroby. Wyniki wykazały, że pacjenci z cukrzycą częściej doświadczyli powikłań leczenia, jednak badanie skupiało się głównie na powikłaniach pooperacyjnych.

Niezależnie od tego dowiedziono, że ogólna śmiertelność przy czasie obserwacji wynoszącym 4,75 lat u chorych na cukrzycę i bez cukrzycy wynosiła odpowiednio 23% i 27%, a trzyletnie przeżycie całkowite wyniosło 82% i 84% ($p=0,63$) [218].

Cenniejsze dane statystyczne pochodzą z publikacji Meyerhardta i wsp., której celem było określenie wpływu cukrzycy na odległe wyniki leczenia i toksyczność związaną z leczeniem u pacjentów z rakiem okrężnicy. Badanie przeprowadzono w ramach dużego, randomizowanego badania klinicznego dotyczącego chemioterapii uzupełniającej. 287 pacjentów biorących udział w badaniu zidentyfikowano jako chorych na cukrzycę, mediana czasu obserwacji wyniosła 9,4 lat. Wyniki badania były następujące: po 5 latach obserwacji u pacjentów z cukrzycą, w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy, stwierdzono istotnie gorsze: przeżycie wolne od choroby (DFS; 48% diabetycy vs 59% bez cukrzycy; $p<0,001$), przeżycie całkowite (OS; 57% vs 66%, $p<0,001$) i przeżycie bez nawrotów (RFS; 56% vs 64%, $p=0,012$). Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 6,0 lat i 11,3 lat dla diabetyków i osób bez cukrzycy. W porównaniu z pacjentami bez cukrzycy w wywiadzie, osoby z cukrzycą miały o 42% większe ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ($p<0,001$) i 21% zwiększone ryzyko nawrotu ($p=0,05$) po uwzględnieniu innych czynników prognostycznych raka okrężnicy. Toksyczność związana z leczeniem była podobna w obu grupach, chociaż pacjenci z cukrzycą doświadczyli nasilenia biegunki związanej z leczeniem [219].

W związku z tym, że chemioterapia uzupełniająca w leczeniu raka jelita grubego bazuje na pochodnych fluoropirymidynowych, ciekawe wnioski płyną z badania oceniającego wpływ hiperglikemii na siłę działania 5-Fu. Badanie wykazało, że hiperglikemia z jednej strony prowadzi do zwiększonej częstości podziałów w obrębie komórek nowotworowych, z drugiej osłabia antyproliferacyjne działanie 5-Fu na komórki raka okrężnicy. Badanie to potwierdza wcześniejsze obserwacje kliniczne dowodzące negatywnego wpływu hiperglikemii na wyniki leczenia raka okrężnicy [220].

Badania oceniające przeciwnowotworowe właściwości metforminy rozszerzone zostały przez Vernieri i wsp. o ocenę wpływu metforminy na OS i RFS w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego. Na podstawie przeprowadzonej obserwacji nie dowiedziono wpływu stosowania tego leku na wyniki leczenia wyrażające się wskaźnikami OS lub RFS [221]. Istotna klinicznie zależność dla stosowania metforminy podczas leczenia uzupełniającego została udowodniona w innym badaniu, które oceniało rolę tego leku w neuropatii indukowanej oksaliplatyną. Badanie przeprowadzono wśród 40 chorych na raka

jelita grubego w III stadium, którzy otrzymali 12 cykli chemioterapii uzupełniającej według schematu FOLFOX-4. Spośród 40 chorych, dwudziestu pacjentów otrzymywało metforminę 500 mg trzy razy na dobę. Wyniki badania wykazały, że po zakończeniu chemioterapii w grupie leczonych metforminą było mniej pacjentów zgłaszających objawy neuropatii 2. i 3. stopnia (wg CTCAE) w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: 60% i 90%, $p=0,009$) [222].

Neurotoksyczność chemioterapii opartej na kapecytabinie i oksaliplatynie (XELOX) w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego była przedmiotem badań Ottaiano i wsp., które potwierdziły związek między cukrzycą ($p<0,001$), BMI ($p=0,01$) a występowaniem przewlekłej neurotoksyczności. W tym samym badaniu, po medianie obserwacji wynoszącej 46 miesięcy, u 14 pacjentów (13,7%) wystąpił nawrót choroby, a analiza czynników prognostycznych dla DFS wykazała, że cukrzyca jest jednym z jej czynników (HR:4,86; $p=0,03$) [223].

Niezależnie od uzyskanych wyników, większość autorów oceniających wpływ cukrzycy na profil leczenia uzupełniającego podkreśla konieczność dalszych poszukiwań zależności między tymi jednostkami chorobowymi, jak również konieczność zdefiniowania praktycznych implikacji tych złożonych związków.

6. Cele pracy

Cel główny pracy: Retrospektywna ocena profilu bezpieczeństwa pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu II, poddanych chemioterapii uzupełniającej z powodu raka okrężnicy z wykorzystaniem matematycznych narzędzi obliczeniowych (statystycznymi i niestatystycznymi metodami obliczeniowymi).

W pracy przyjęto następujące hipotezy badawcze:

- Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia uzupełniającego raka okrężnicy jest wyższa u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą.
- W związku z działaniami niepożądanymi, u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą częściej dochodzi do zmiany pierwotnie wybranego schematu leczenia, albo do przerwania leczenia.
- Czynnikiem istotnie wpływającym na częstość występowania działań niepożądanych może być wybór schematu oparty na oksaliplatinie.

Weryfikację hipotez badawczych oparto o następujące cele szczegółowe:

- Identyfikacja cech różnicujących profil bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, w tym w szczególności: neutropenii, małopłytkowości, polineuropatii.
- Określenie różnicy w realizacji należnej dawki leków przeciwnowotworowych w grupie pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy w odniesieniu do pierwotnie zaplanowanego schematu leczenia i określenie przyczyn braku realizacji pełnego leczenia.
- Określenie częstości zmian schematu leczenia z bardziej agresywnego na mniej agresywny w grupie pacjentów ze współistniejącą cukrzycą vs pacjenci bez cukrzycy i identyfikacja przyczyn powodujących zmianę decyzji terapeutycznych.
- Identyfikacja zmiennych różnicujących grupę osób ze współistniejącą cukrzycą vs pacjentów bez cukrzycy z uwzględnieniem podziału na stosowane leczenie (analiza podgrup; schematy z oksaliplatiną vs schematy bez oksaliplatyny).
- Porównanie statystycznej i niestatystycznej metody analizy danych na jednym zbiorze pacjentów.

7. Materiał i metody

7.1. Badana populacja

Analizie poddano 102 pacjentów leczonych uzupełniającą chemioterapią z powodu raka okrężnicy w Centrum Onkologii im prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy w okresie styczeń 2014 – listopad 2020. Badana populacja została podzielona na dwie grupy. Pierwszą stanowiła grupa złożona z 52 pacjentów z cukrzycą typu II w wywiadzie, druga to grupa kontrolna, składająca się z 50 osób bez cukrzycy w wywiadzie.

7.1.1. Przygotowanie zbioru danych do analizy

Pierwszy etap polegał na utworzeniu, na podstawie raportu wygenerowanego przez system Report Browser (SSZP45 Lista pacjentów hospitalizowanych według oddziałów I), listy pacjentów leczonych w Centrum Onkologii w okresie od stycznia 2014 do listopada 2020. Następnie uszczegółowiono zestawienie pod kątem kryteriów badania: rozpoznanie (C.18 i C.19), włączenie leczenia systemowego i poziomu zaawansowania choroby wg UICC (stopień 2. i stopień 3.). Na tej podstawie utworzono listę 102 pacjentów, u których zastosowano uzupełniającą chemioterapię z powodu raka okrężnicy z podziałem na chorych z cukrzycą i bez cukrzycy. Dla tej populacji zebrano następujące dane zawarte w elektronicznej dokumentacji pacjenta w systemie CliniNet:

1. dane ogólne:
 - a. wiek w dniu operacji,
 - b. płeć,
 - c. rozpoznanie wg ICD 10,
 - d. choroby współistniejące (w tym cukrzyca typu II, nadciśnienie, choroby tarczycy),
2. dane dotyczące operacji:
 - a. data operacji,
 - b. rodzaj wykonanego zabiegu (laparotomia, laparoscopia),
 - c. długość hospitalizacji w oddziale chirurgicznym,
 - d. powikłania operacji, rodzaj powikłań,
3. wynik badania histopatologicznego,

4. stopień zaawansowania wg TNM,
5. stopień zaawansowania klinicznego wg UICC,
6. początek leczenia systemowego:
 - a. stan sprawności wg skali Zubroda,
 - b. liczba dni od zabiegu do rozpoczęcia chemioterapii,
 - c. data rozpoczęcia leczenia,
 - d. masa ciała, wzrost, powierzchnia ciała (wg Mostellera),
 - e. BMI,
 - f. wyniki badań laboratoryjnych (HGB, WBC, NEU, PLT, AST, ALT, bilirubina, GFR),
 - g. wybrany schemat leczenia,
 - h. podane dawki leków: 5-Fu, kapecytabina, OXALI,
 - i. procent (odsetek) podanych dawek leków w odniesieniu do dawek maksymalnych wynikających z przyjętego schematu,
 - j. ilość podanych glikokortykosteroidów,
7. od cyklu II:
 - a. data rozpoczęcia cyklu,
 - b. liczba dni opóźnienia leczenia od pierwotnie zaplanowanego terminu,
 - c. przyczyna opóźnienia,
 - d. zgłaszane działania niepożądane: nudności, wymioty, zakażenia, biegunka, zaparcia, polineuropatia, osłabienie, zapalenie jamy ustnej, zmiany skórne, zespół ręka-stopą, inne,
 - e. stan sprawności wg skali Zubroda,
 - f. masa ciała, powierzchnia ciała (wg Mostellera),
 - g. wybrany schemat leczenia,
 - h. wyniki badań laboratoryjnych (HGB, WBC, NEU, PLT, AST, ALT, bilirubina, GFR),
 - i. podane dawki leków: 5-Fu, kapecytabina, OXALI,
 - j. procent (odsetek) podanych dawek leków w odniesieniu do dawek maksymalnych wynikających z przyjętego schematu,
 - k. ilość podanych glikokortykosteroidów.

Zgodnie z pierwotnym założeniem badania, kryterium podziału na grupę badaną i grupę kontrolną stanowiło potwierdzenie przez lekarza w elektronicznej dokumentacji pacjenta współistniejącej cukrzycy typu II.

7.2. Oprogramowania

- Report Browser (SSZP45)
- CliniNet
- Microsoft Excel
- STATSoft
- jMAF

7.3. Metody

7.3.1. Analiza statystyczna

Etap drugi badania polegał na ocenie statystycznej wygenerowanych danych 102 pacjentów. Analizę zmiennych ilościowych przeprowadzono wyliczając średnią, odchylenie standardowe, medianę oraz kwartyle. Analizę zmiennych jakościowych przeprowadzono wyliczając liczbę i procent wystąpień każdej z wartości. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach wykonano za pomocą testu Manna-Whitney'a. Analizę powtarzanych pomiarów wykonano za pomocą liniowego modelu mieszanego (*linear mixed model*). Uczyniono tak, gdyż nie u wszystkich pacjentów dostępne były dane o wynikach wszystkich pomiarów. Istotność kombinacji liniowych parametrów modeli z interakcjami oceniono za pomocą uogólnionego testu hipotez liniowych [224].

Jedno- oraz wieloczynnikową analizę wpływu wielu zmiennych na zmienną dwustanową wykonano metodą regresji logistycznej. Wyniki przedstawiono w postaci wartości parametrów OR z 95-procentowym przedziałem ufności.

W analizie przyjęto poziom istotności 0,05.

Analizę wykonano w programie R, wersja 4.1.0. [225].

7.3.2. Metoda zbiorów przybliżonych

Trzeci etap badań polegał na analizie wygenerowanych danych metodą opartą o teorię zbiorów przybliżonych (*Rough Set Theory*, RST). W analizie wykorzystano oprogramowanie jMAF (*Rough Set Data Analysis Framework*) oparte o bibliotekę jRS (*java Rough Set*), opracowane w Zakładzie Inteligentnych Systemów Wspomagania Decyzji Instytutu Informatyki Politechniki Poznańskiej [226]. Oprogramowanie bazuje na teorii zbiorów przybliżonych na relacji dominacji (*Dominance-based Rough Set Data Analysis*, DRSA).

7.3.2.1. System informacyjny

Wszystkie wygenerowane dane opisane w rozdziale 7.1.1. tworzą tabelaryczny system informacyjny składający się z wierszy i kolumn (Tab. 56). Wiersze w tabeli odpowiadają pacjentom (obiekty systemu), kolumny odpowiadają atrybutom (cechom/zmiennym opisujących pacjentów w systemie). Na przecięciu wiersza i kolumny w systemie informacyjnym znajduje się deskryptor. Atrybuty dzielimy na warunkowe opisujące pacjentów i decyzyjne klasyfikujące pacjentów na pięć klas ze względu na wynik leczenia.

7.3.2.2. Reguły decyzyjne

Reguły decyzyjne przedstawiają zależności występujące między atrybutami warunkowymi a atrybutem decyzyjnym. Reguły są minimalne, czyli pozbawione wszelkich informacji nadmiarowych. Reguła zbudowana jest z fragmentu warunkowego i decyzyjnego, którą można przedstawić w postaci sformułowania: „jeżeli spełnione są następujące warunki to nastąpi taki wynik”. W regułach występują wyłącznie istotne dla klasyfikacji obiektów atrybuty warunkowe. Zbiór reguł decyzyjnych stanowi uproszczoną wersję systemu informacyjnego, pozbawionego informacji nadmiarowych, nie mających wpływu na obraz zależności występujących między atrybutami warunkowymi a atrybutem decyzyjnym. Warunek elementarny reguły to para atrybut - wartość atrybutu, które połączone są relacją $>$, $<$, \leq , \geq albo $=$. Jeśli atrybut wskazany jest jako atrybut decyzyjny, to wymuszone będzie

występowanie tylko po stronie konkluzji w regule i taki atrybut nie wchodzi w skład przesłanki reguły. Jeśli podział na atrybuty decyzyjne i warunkowe jest ustalony i niezmienny dla całego procesu generowania reguł, to wówczas reguły określane są jako decyzyjne. Reguły decyzyjne charakteryzuje „siła reguły” (*support*), która oznacza liczbę obiektów wspierających daną regułę [227].

8. Wyniki

8.1. Analiza statystyczna

8.1.1. Pierwotne czynniki różnicujące grupę badaną

Grupa badana względem grupy kontrolnej nie różniła się statystycznie w następujących parametrach: wiek ($p=0,551$), płeć ($p=0,575$), obecność chorób współistniejących (nie uwzględniając cukrzycy, $p=0,314$), czas od zabiegu do rozpoczęcia leczenia systemowego ($p=0,66$), stopień zaawansowania wg TNM (cecha T: $p=0,718$, cecha N: $p=0,811$), zaawansowanie kliniczne wg UICC ($p=0,714$), ocena sprawności wg skali Zubroda na początku leczenia systemowego ($p=0,678$), obecność oksaliplatyny wybranym schemacie leczenia ($p=1$). Typ histopatologiczny nowotworu u wszystkich ($N=102$) pacjentów został określony jako *adenocarcinoma*. Charakterystykę ogólną badanej populacji przedstawiono w Tab. 21.

Tabela 21. Charakterystyka badanej populacji.

Parametr		Grupa			P
		Grupa kontrolna (N=50)	Grupa badana (N=52)	łącznie (N=102)	
Wiek w dniu operacji [lata]	śr±SD	66,46±7,27	64,96±6,98	65,7±7,13	$p=0,551$
	mediana	65,5	66	66	
	kwartyle	62 - 70,75	60 - 70	61,25 - 70	
BMI (początek leczenia systemowego)	śr±SD	26,86±3,81	29,71±5,34	28,31±4,85	$p=0,012$
	mediana	27,1	28,7	27,86	
	kwartyle	24,24 - 29,14	25,88 - 33,24	25,18 - 31,29	
Płeć	Kobiety	19 (38,00%)	16 (30,77%)	35 (34,31%)	$p=0,575$
	Mężczyźni	31 (62,00%)	36 (69,23%)	67 (65,69%)	
Choroby współistniejące	Brak	6 (12,00%)	3 (5,77%)	9 (8,82%)	$p=0,314$
	Obecne	44 (88,00%)	49 (94,23%)	93 (91,18%)	

p - dla zmiennych ilościowych test Manna-Whitney’a, dla zmiennych jakościowych test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

Znamienne statystycznie różnice w grupie badanej względem grupy kontrolnej dotyczą następujących parametrów: BMI (mediana dla grupy kontrolnej vs grupa badana wynosi odpowiednio: 27,1 vs 28,7, $p=0,012$), rozpoznanie (w grupie badanej częściej niż w kontrolnej pojawiało się rozpoznanie C18.2 i C19 a rzadziej C18.7, $p=0,001$). Dane szczegółowe przedstawiono w Tab. 21 i 22.

Tabela 22. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.

Parametr		Grupa			P
		Grupa kontrolna (N=50)	Grupa badana (N=52)	Łącznie (N=102)	
Czas od zabiegu do rozpoczęcia leczenia systemowego [dni]	śr±SD	55,38±13,72	55,08±17,25	55,23±15,5	$p=0,66$
	mediana	54	53	53,5	
	kwartyle	47 - 66	43 - 67	45 - 66,25	
Rozpoznanie wg ICD10	C18	0 (0,00%)	3 (5,77%)	3 (2,94%)	$p=0,001$
	C18.0	6 (12,00%)	4 (7,69%)	10 (9,80%)	
	C18.2	6 (12,00%)	11 (21,15%)	17 (16,67%)	
	C18.3	8 (16,00%)	0 (0,00%)	8 (7,84%)	
	C18.4	0 (0,00%)	1 (1,92%)	1 (0,98%)	
	C18.5	2 (4,00%)	4 (7,69%)	6 (5,88%)	
	C18.6	0 (0,00%)	1 (1,92%)	1 (0,98%)	
	C18.7	20 (40,00%)	9 (17,31%)	29 (28,43%)	
	C18.9	4 (8,00%)	6 (11,54%)	10 (9,80%)	
C19	4 (8,00%)	13 (25,00%)	17 (16,67%)		
Cecha T	T1a	1 (2,00%)	0 (0,00%)	1 (0,98%)	$p=0,718$
	T2	4 (8,00%)	5 (9,62%)	9 (8,82%)	
	T3	37 (74,00%)	41 (78,85%)	78 (76,47%)	
	T4	2 (4,00%)	3 (5,77%)	5 (4,90%)	
	T4a	4 (8,00%)	3 (5,77%)	7 (6,86%)	
	T4b	2 (4,00%)	0 (0,00%)	2 (1,96%)	
Cecha N	N0	10 (20,00%)	12 (23,08%)	22 (21,57%)	$p=0,811$
	N1	2 (4,00%)	2 (3,85%)	4 (3,92%)	
	N1a	5 (10,00%)	6 (11,54%)	11 (10,78%)	
	N1b	10 (20,00%)	15 (28,85%)	25 (24,51%)	
	N1c	2 (4,00%)	0 (0,00%)	2 (1,96%)	
	N2	2 (4,00%)	3 (5,77%)	5 (4,90%)	
	N2a	7 (14,00%)	7 (13,46%)	14 (13,73%)	
	N2b	11 (22,00%)	6 (11,54%)	17 (16,67%)	
Nx	1 (2,00%)	1 (1,92%)	2 (1,96%)		
Zaawansowanie kliniczne wg UICC	St. 2	10 (20,00%)	13 (25,00%)	23 (22,55%)	$p=0,714$
	St. 3	40 (80,00%)	39 (75,00%)	79 (77,45%)	
Skala Zubroda (początek leczenia systemowego)	St. 0	0 (0,00%)	1 (1,92%)	1 (0,98%)	$p=0,678$
	St. 1	48 (96,00%)	47 (90,38%)	95 (93,14%)	
	St. 2	2 (4,00%)	4 (7,69%)	6 (5,88%)	
Schemat chemioterapii	Bez OXALI	18 (36,00%)	19 (36,54%)	37 (36,27%)	$p=1$
	Z OXALI	32 (64,00%)	33 (63,46%)	65 (63,73%)	

p - dla zmiennych ilościowych test Manna-Whitney'a, dla zmiennych jakościowych test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

Wieloczynnikowy model regresji logistycznej pokazał, że istotnym ($p<0,05$) niezależnym predyktorem szansy zastosowania schematu z oksaliplatyną jest wiek w dniu

operacji: OR=0,788, czyli z każdym rokiem życia szanse zastosowania schematu z oksaliplatyną spadają o 21,2%. Interakcja wieku z grupą jest nieistotna statystycznie, więc wpływ wieku na wybór schematu jest taki sam w obu grupach (Tab. 23)

Tabela 23. Wiek w dniu operacji a stosowanie oksaliplatyny

Cecha		OR	95%CI		P
Wiek w dniu operacji	[lata]	0,788	0,681	0,911	0,001
Grupa	Grupa kontrolna	1	ref.		
	Grupa badana	0,109	0		0,745
Interakcja wieku z grupą badaną		1,03	0,845	1,255	0,771

p - wieloczynnikowa regresja logistyczna

8.1.2. Zmiany w ocenie stanu ogólnego pacjenta w trakcie leczenia

Stan ogólny pacjentów oceniano przed każdym cyklem według ogólnie przyjętej 5-stopniowej skali sprawności ECOG, zwanej również skalą Zubroda. W każdym przypadku pacjenci oceniani byli przez lekarza prowadzącego jako stopień 0, 1 lub 2. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (Tab. 24).

Tabela 24. Zmiany w ocenie stanu sprawności pacjentów (wg Zubroda) w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Cykl	N	Zubrod			Parametr modelu	95%CI	P
		0	1	2			
I	102	1 (0,98%)	95 (93,14%)	6 (5,88%)	0,018	(-0,075; 0,11)	p=0,707
II	102	1 (0,98%)	95 (93,14%)	6 (5,88%)	0,018	(-0,075; 0,11)	p=0,707
III	102	0 (0,00%)	96 (94,12%)	6 (5,88%)	0,037	(-0,055; 0,129)	p=0,433
IV	102	0 (0,00%)	95 (93,14%)	7 (6,86%)	0,017	(-0,075; 0,109)	p=0,72
V	100	0 (0,00%)	94 (94,00%)	6 (6,00%)	0,014	(-0,081; 0,109)	p=0,77
VI	97	0 (0,00%)	92 (94,85%)	5 (5,15%)	0,017	(-0,076; 0,109)	p=0,722
VII	91	0 (0,00%)	87 (95,60%)	4 (4,40%)	0,037	(-0,055; 0,13)	p=0,43
VIII	86	0 (0,00%)	82 (95,35%)	4 (4,65%)	0,015	(-0,078; 0,108)	p=0,75
IX	73	0 (0,00%)	70 (95,89%)	3 (4,11%)	0,014	(-0,08; 0,107)	p=0,77
X	69	0 (0,00%)	66 (95,65%)	3 (4,35%)	0,013	(-0,082; 0,108)	p=0,786
XI	48	0 (0,00%)	46 (95,83%)	2 (4,17%)	0,020	(-0,079; 0,118)	p=0,694
XII	32	0 (0,00%)	32 (100,00%)	0 (0,00%)	0,020	(-0,084; 0,124)	p=0,71

8.1.3. Zmiany poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia

Ocenę zmian poziomu hemoglobiny u pacjentów przeprowadzono poprzez porównanie ze stanem początkowym (przed rozpoczęciem leczenia systemowego), jak również za pomocą porównania sekwencyjnego (poziom hemoglobiny w cyklu n względem

poziomu hemoglobiny w cyklu n-1). Porównując wyniki uzyskane w grupie badanej do wyników uzyskanych w grupie kontrolnej nie wykazano statystycznie istotnych różnic (Tab. 25).

Tabela 25. Zmiany poziomu HGB w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Cykl	N	HGB [g/dl]			Parametr modelu	95%CI	P
		średnia	Mediana	kwartyle			
I	102	12,73±1,55	12,75	11,72 - 13,8	-0,384	(-0,966; 0,198)	p=0,196
II	102	12,61±1,48	12,7	11,5 - 13,67	-0,277	(-0,859; 0,305)	p=0,351
III	102	12,71±1,44	12,8	11,7 - 13,78	-0,287	(-0,869; 0,296)	p=0,335
IV	102	12,68±1,51	12,65	11,45 - 13,7	-0,046	(-0,629; 0,536)	p=0,876
V	100	12,7±1,45	12,9	11,6 - 13,8	-0,065	(-0,667; 0,537)	p=0,832
VI	97	12,65±1,61	12,85	11,7 - 13,65	0,079	(-0,505; 0,662)	p=0,792
VII	91	12,57±1,57	12,8	11,6 - 13,9	0,124	(-0,46; 0,709)	p=0,677
VIII	86	12,59±1,55	12,4	11,6 - 13,75	-0,094	(-0,682; 0,495)	p=0,755
IX	73	12,61±1,51	12,5	11,5 - 13,8	-0,311	(-0,903; 0,281)	p=0,304
X	69	12,78±1,48	13	11,8 - 14	-0,080	(-0,686; 0,526)	p=0,795
XI	48	12,7±1,47	12,95	12 - 13,7	-0,150	(-0,785; 0,485)	p=0,643
XII	32	13±1,32	13,05	12,45 - 14,12	-0,031	(-0,711; 0,649)	p=0,928

Podobnie, przeprowadzając analizę podgrup w grupie badanej (podział na pacjentów leczonych schematami zawierającymi oksaliplatynę vs pacjenci leczeni wyłącznie fluoropirymidyną) dowiedziono, że zmiany poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia uzupełniającego nie zależą od wybranego schematu leczenia (Tab. 26).

Tabela 26. Analiza podgrup w grupie badanej dla HGB.

Cykl	Parametr modelu	95%CI	P
I	0,061	(-0,761; 0,883)	p=0,884
II	-0,089	(-0,911; 0,733)	p=0,832
III	0,031	(-0,791; 0,853)	p=0,94
IV	0,061	(-0,761; 0,883)	p=0,885
V	-0,300	(-1,181; 0,581)	p=0,505
VI	-0,282	(-1,11; 0,546)	p=0,504
VII	-0,227	(-1,057; 0,603)	p=0,592
VIII	-0,390	(-1,237; 0,457)	p=0,367
IX	-0,563	(-1,425; 0,298)	p=0,2
X	-0,140	(-1,025; 0,744)	p=0,756
XI	-0,437	(-1,377; 0,504)	p=0,363
XII	-0,233	(-1,229; 0,762)	p=0,646

8.1.4. Zmiany poziomu parametrów wątrobowych w trakcie leczenia

W badaniu oceniono wpływ prowadzonego leczenia na dynamikę zmian poziomu aminotransferaz (AST, ALT) oraz poziomu bilirubiny całkowitej. Wykazano, że zarówno

w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej poziom AST, ALT i bilirubiny całkowitej wzrasta w sposób statystycznie istotny. Taki wniosek wypływa zarówno z oceny zmian poziomu parametrów wątrobowych poprzez porównanie ze stanem początkowym (przed rozpoczęciem leczenia systemowego), jak również za pomocą porównania sekwencyjnego (poziom w cyklu n względem poziomu w cyklu n-1). W kilku przypadkach zaobserwowano statystycznie istotną zależność mniejszego wzrostu poziomu AST i ALT w grupie badanej (Tab. 27, Tab. 28, Tab. 29, $p < 0,05$ oznaczone *).

Tabela 27. Zmiany poziomu AST w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Cykl	N	AST [U/l]			Parametr modelu	95%CI	P
		śr±SD	mediana	kwartyle			
I	100	18,71±7,91	17,05	13,5 - 20,83	-1,693	(-7,345; 3,96)	p=0,557
II	101	22,66±24,12	18,8	14,3 - 23,9	-7,749	(-13,384; -2,113)	p=0,007 *
III	101	22,78±11,58	20	15,3 - 26,3	-3,173	(-8,809; 2,463)	p=0,27
IV	100	24,11±11,91	21,4	17,12 - 27,22	-1,530	(-7,182; 4,122)	p=0,596
V	98	26,05±14,3	22,1	17,1 - 30,32	-0,084	(-6,437; 6,27)	p=0,979
VI	97	26,51±13,41	22,9	18,6 - 31,4	-6,005	(-11,695; -0,314)	p=0,039 *
VII	90	28,8±15,69	25,15	18,08 - 34,72	-3,438	(-9,151; 2,275)	p=0,238
VIII	85	27,31±11,98	24,3	19,6 - 33,8	-3,983	(-9,847; 1,881)	p=0,183
IX	71	30,48±15,64	26,3	20,3 - 38	-1,327	(-7,318; 4,664)	p=0,664
X	68	28,72±14,09	24,95	18,2 - 33,8	-2,456	(-8,911; 3,998)	p=0,456
XI	46	30,17±13	27,45	21,18 - 36,25	-2,508	(-9,967; 4,952)	p=0,51
XII	32	30,24±12,33	27,7	20,32 - 35,67	-3,349	(-11,986; 5,289)	p=0,447

Tabela 28. Zmiany poziomu ALT w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Cykl	N	ALT [U/l]			Parametr modelu	95%CI	P
		śr±SD	mediana	kwartyle			
I	100	19,8±13,9	16,2	11,8 - 22,83	-2,793	(-11,089; 5,503)	p=0,509
II	101	26,15±36,85	15,8	11,9 - 26,8	-10,961	(-19,23; -2,691)	p=0,009 *
III	102	23,71±21	17,85	13,85 - 24,95	-5,004	(-13,247; 3,239)	p=0,234
IV	102	25,22±17,91	20,1	13,57 - 29,1	-0,211	(-8,453; 8,032)	p=0,96
V	99	28,83±24,02	23	15,8 - 30,7	-0,737	(-10,02; 8,546)	p=0,876
VI	96	26,95±20,87	21,45	15,1 - 33,17	-7,986	(-16,314; 0,341)	p=0,06
VII	89	28,2±19,59	22,6	15,4 - 33,1	-5,771	(-14,189; 2,648)	p=0,179
VIII	86	25,87±14,15	23,05	16,42 - 32,88	-1,849	(-10,509; 6,812)	p=0,676
IX	73	28,67±15,82	24	16 - 38,7	1,862	(-6,914; 10,637)	p=0,678
X	68	27,26±15,33	23,45	14,5 - 35,25	-3,865	(-13,398; 5,667)	p=0,427
XI	48	32,35±21,85	25,4	19,48 - 41,88	-4,707	(-15,592; 6,179)	p=0,397
XII	32	31,97±18,46	25,25	19,67 - 43,27	-8,058	(-20,93; 4,814)	p=0,22

Tabela 29. Zmiany poziomu bilirubiny całkowitej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Cykl	N	Bilirubina [$\mu\text{mol/l}$]			Parametr modelu	95%CI	P
		$\bar{x}\pm\text{SD}$	mediana	kwartyle			
I	100	7,6 \pm 3,84	6,75	5,1 - 8,8	-0,706	(-2,57; 1,159)	p=0,458
II	101	7,69 \pm 3,77	6,8	5,2 - 9,2	-0,438	(-2,299; 1,423)	p=0,645
III	102	8,41 \pm 4,42	7,35	5,32 - 10,57	-0,444	(-2,301; 1,413)	p=0,64
IV	102	9,27 \pm 4,86	8,3	6 - 10,7	-0,935	(-2,791; 0,922)	p=0,324
V	100	9,82 \pm 4,86	8,5	6,4 - 12,53	-2,089	(-4,097; -0,081)	p=0,041 *
VI	96	10,28 \pm 5,95	8,55	6,2 - 12,05	-2,499	(-4,364; -0,634)	p=0,009 *
VII	89	10,71 \pm 5,65	9,4	7,3 - 12,6	-2,908	(-4,79; -1,026)	p=0,002 *
VIII	86	9,97 \pm 5,17	8,75	6,6 - 12,45	-2,001	(-3,916; -0,085)	p=0,041 *
IX	73	9,97 \pm 5,12	8,6	6,3 - 13	-1,846	(-3,78; 0,088)	p=0,061
X	68	10,22 \pm 4,65	8,9	6,95 - 12,62	-1,859	(-3,906; 0,188)	p=0,075
XI	48	10,18 \pm 4,89	9,1	6,95 - 12,5	-1,382	(-3,631; 0,868)	p=0,229
XII	32	10,6 \pm 4,46	9,5	7,77 - 12,27	-0,581	(-3,142; 1,98)	p=0,657

Wykazano istotne statystycznie różnice w dynamice zmian parametrów wątrobowych w analizie podgrup. W grupie badanej w sposób statystycznie istotny częściej dochodziło do wzrostu AST i ALT w przypadku pacjentów leczonych oksaliplatyną (Tab. 30 i Tab. 31). Trendu tego nie zaobserwowano dla zmian w poziomie bilirubiny całkowitej. Podobne wnioski przyniosła analiza podgrup w grupie kontrolnej.

Tabela 30. Analiza podgrup w grupie badanej dla AST.

Cykl	Parametr modelu	95%CI	P
I	1,978	(-4,45; 8,407)	p=0,546
II	4,954	(-1,459; 11,367)	p=0,13
III	6,575	(0,178; 12,973)	p=0,044 *
IV	9,090	(2,662; 15,518)	p=0,006 *
V	7,851	(0,264; 15,437)	p=0,043 *
VI	5,333	(-1,226; 11,893)	p=0,111
VII	8,963	(2,428; 15,499)	p=0,007 *
VIII	12,977	(6,125; 19,83)	p<0,001 *
IX	11,755	(4,659; 18,852)	p=0,001 *
X	7,848	(0,38; 15,316)	p=0,039 *
XI	4,531	(-4,219; 13,281)	p=0,31
XII	0,047	(-9,156; 9,251)	p=0,992

Tabela 31. Analiza podgrup w grupie badanej dla ALT.

Cykl	Parametr modelu	95%CI	P
I	2,081	(-5,753; 9,916)	p=0,603
II	6,224	(-1,591; 14,04)	p=0,119
III	8,876	(1,079; 16,673)	p=0,026 *
IV	11,376	(3,579; 19,173)	p=0,004 *
V	7,233	(-1,782; 16,249)	p=0,116
VI	8,586	(0,66; 16,512)	p=0,034 *
VII	11,360	(3,375; 19,345)	p=0,005 *
VIII	15,310	(6,939; 23,682)	p<0,001 *
IX	12,651	(4,027; 21,275)	p=0,004 *
X	3,995	(-5,103; 13,093)	p=0,389
XI	2,224	(-7,957; 12,406)	p=0,668
XII	0,971	(-10,231; 12,173)	p=0,865

8.1.5. Zmiany poziomu współczynnika filtracji kłębuszkowej w trakcie leczenia

Na podstawie stężenia kreatyniny we krwi mierzonego przed podaniem kolejnego cyklu wyliczono poziom współczynnika filtracji kłębuszkowej (GFR) za pomocą wzoru MDRD. GFR liczono w ml/min/1,73m². Istotnie statystycznie różnice (p<0,05) zanotowano w cyklach II, III, VI, XI i XII, gdzie poziom GFR jest w grupie badanej istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (Tab. 32).

Tabela 32. Zmiany poziomu GFR w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Cykl	N	GFR [ml/min/1,73m ²]					
		śr±SD	Mediana	kwartyle	Parametr modelu	95%CI	P
I	102	83,48±21,16	83,5	70 - 97	7,221	(-0,67; 15,112)	p=0,073
II	102	81,14±19,29	81,5	70 - 90,75	9,202	(1,311; 17,093)	p=0,022 *
III	102	79,61±19,43	77,5	66,25 - 92	8,962	(1,071; 16,853)	p=0,026 *
IV	102	80,39±21,28	81	68,5 - 92,75	7,678	(-0,213; 15,569)	p=0,057
V	100	79,44±20,04	79	68,75 - 92,25	8,059	(-0,143; 16,261)	p=0,054
VI	96	78,31±20,4	76	66 - 92	8,895	(0,987; 16,802)	p=0,027 *
VII	90	80,72±20,94	77	67,25 - 94	4,113	(-3,83; 12,055)	p=0,31
VIII	86	79,61±18,87	77	66 - 94	6,892	(-1,111; 14,894)	p=0,091
IX	73	78,42±18,93	77	66 - 88	6,668	(-1,38; 14,716)	p=0,104
X	68	79,24±21,2	76	65,75 - 91,25	7,293	(-0,992; 15,577)	p=0,084
XI	48	79,62±21,98	77,5	63,75 - 87	10,425	(1,704; 19,147)	p=0,019 *
XII	32	77,06±26,44	76	64 - 88,5	13,769	(4,343; 23,196)	p=0,004 *

8.1.6. Neutropenia

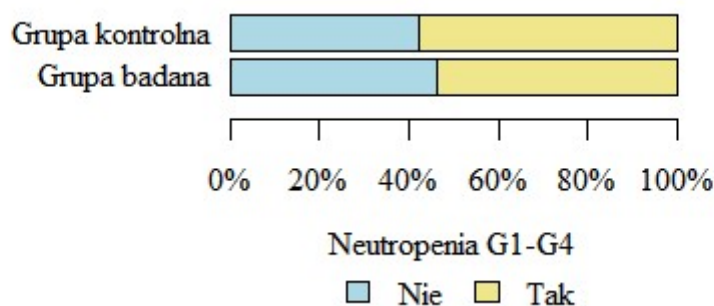
8.1.6.1. Neutropenia G1-G4

Neutropenia w stopniu G1 – G4 wystąpiła u 58% i 53,85% pacjentów w grupie odpowiednio: kontrolnej i badanej. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla obu grup (Tab. 33, Wykres 2).

Tabela 33. Neutropenia G1-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej

Grupa	Neutropenia G1-G4	OR	95% CI		P
Grupa kontrolna (N=50)	29 (58,00%)	1	ref.		
Grupa badana (N=52)	28 (53,85%)	0,845	0,386	1,848	0,673

p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.



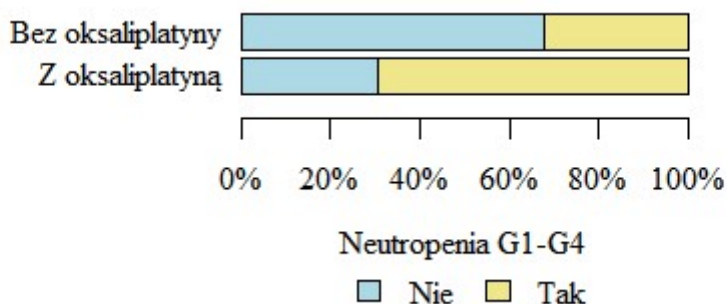
Wykres 2. Neutropenia G1-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Istotną statystycznie zależność dla ryzyka wystąpienia neutropenii w stopniu G1-G4 wykazano dla cechy, jaką jest obecność oksaliplatyny w wybranym schemacie leczenia. Niezależnie od współistnienia cukrzycy, schemat z oksaliplatyną podnosi szansę neutropenii G1-G4 4,687 razy w stosunku do schematu bez oksaliplatyny (Tab. 34, Wykres 3).

Tabela 34. Schemat chemioterapii a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4

Schemat chemioterapii	Neutropenia G1-G4	OR	95% CI	P
Bez oksaliplatyny (N=37)	12 (32,43%)	1	ref.	
Z oksaliplatyną (N=65)	45 (69,23%)	4,687	1,97 - 11,152	<0,001

p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.



Wykres 3. Schemat chemioterapii a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4.

Analiza dodatkowych czynników wpływających na ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4 wykazała, że statystycznie istotnym czynnikiem (niezależnym od współistnienia cukrzycy) jest wiek pacjenta. Każdy kolejny rok życia obniża szanse wystąpienia neutropenii G1-G4 o 6,8%. (Tab. 35).

Tabela 35. Wiek pacjenta a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4.

Cecha	OR	95%CI	P
Wiek w dniu operacji	0,932	0,877 - 0,991	0,024

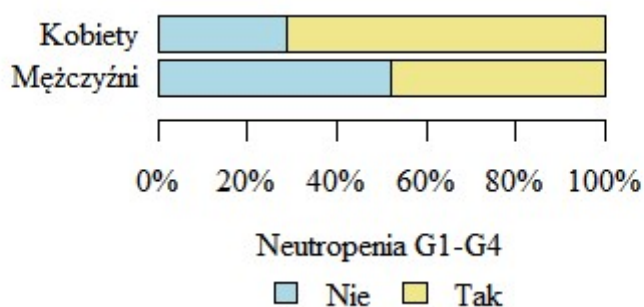
p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.

Porównując prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii w stopniu G1-G4 w zależności od płci wykazano, że u mężczyzn ryzyko wystąpienia neutropenii jest niższe o 63,4% w stosunku do kobiet (Tab. 36, Wykres 4).

Tabela 36. Płeć pacjenta a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4.

Płeć	Neutropenia G1-G4	OR	95% CI		P
Kobiety (N=35)	25 (71,43%)	1	ref.		
Mężczyźni (N=67)	32 (47,76%)	0,366	0,152	0,878	0,024

p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.



Wykres 4. Płeć pacjenta a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4.

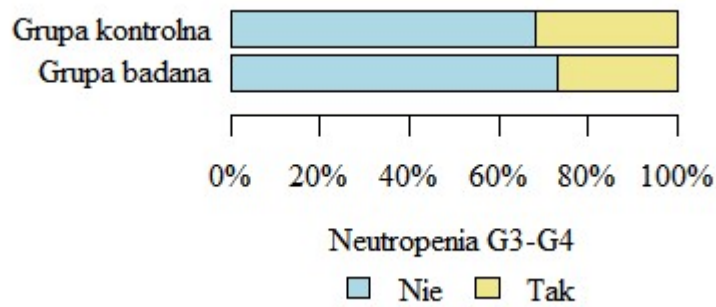
8.1.6.2. Neutropenia G3-G4

Neutropenia w stopniu 3. i 4. wystąpiła u 32% i 26,92% pacjentów w grupie odpowiednio: kontrolnej i badanej. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic dla obu grup (Tab. 37, Wykres 5).

Tabela 37. Neutropenia G3-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej

Grupa	Neutropenia G3-G4	OR	95% CI		P
Grupa kontrolna (N=50)	16 (32,00%)	1	ref.		
Grupa badana (N=52)	14 (26,92%)	0,783	0,333	1,838	0,574

p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.



Wykres 5. Neutropenia G3-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Ocena wpływu czynników dodatkowych: wiek, płeć, BMI na prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii w stopniu G3-G4 nie wykazała w analizowanym obszarze statystycznie istotnej zależności (Tab. 38).

Tabela 38. Wpływ czynników dodatkowych na prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii G3-G4.

Cecha		OR	95%CI	P
Grupa	Grupa kontrolna	1	ref.	
	Grupa badana	0,648	0,252 - 1,672	0,37
Wiek w dniu operacji	[lata]	0,963	0,902 - 1,028	0,257
Płeć	Kobiety	1	ref.	
	Mężczyźni	0,702	0,272 - 1,815	0,466
BMI (początek leczenia systemowego)		0,973	0,875 - 1,081	0,608

p - wieloczynnikowa regresja logistyczna

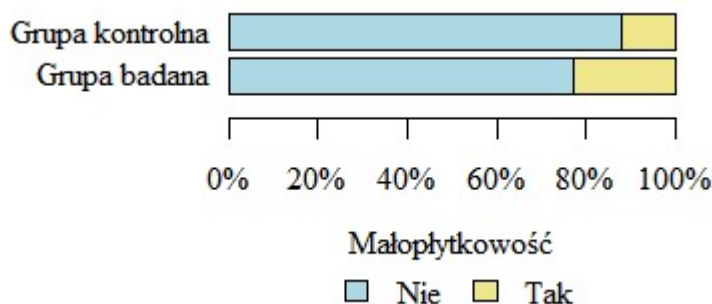
8.1.7. Małopłytkowość

Stopień nasilenia małopłytkowości oceniano według kryteriów CTCAE, dodatkowo rozbijając stopień 1 na G1a (liczba płytek krwi mieści się w zakresie 100.000 – 130.000/mm³) i G1b (liczba płytek krwi mieści się w zakresie 75.000 – 100.000/mm³). Odsetek liczby pacjentów, u których w trakcie leczenia stwierdzono małopłytkowość każdego stopnia wyniósł odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej 46% i 52%. Małopłytkowość w trakcie leczenia wyrażająca się liczbą płytek krwi poniżej 100.000/mm³ (G1b) w stwierdzono u 23% chorych z grupy badanej i 12% chorych z grupy kontrolnej, p=0,148 (Tab. 39, Wykres 6). Małopłytkowość w stopniu 2 (trzech chorych) i 3 (jeden chory) wg CTCAE zaobserwowano jedynie w grupie badanej. U osób bez współistniejącej cukrzycy każda obserwowana małopłytkowość mieściła się w stopniu 1. wg CTCAE.

Tabela 39. Częstość występowania małopłytkowości (G1b, G2, G3 i G4) w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Grupa	Małopłytkowość	OR	95% CI		P
Grupa kontrolna (N=50)	6 (12,00%)	1	ref.		
Grupa badana (N=52)	12 (23,08%)	2,2	0,755	6,41	0,148

p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.



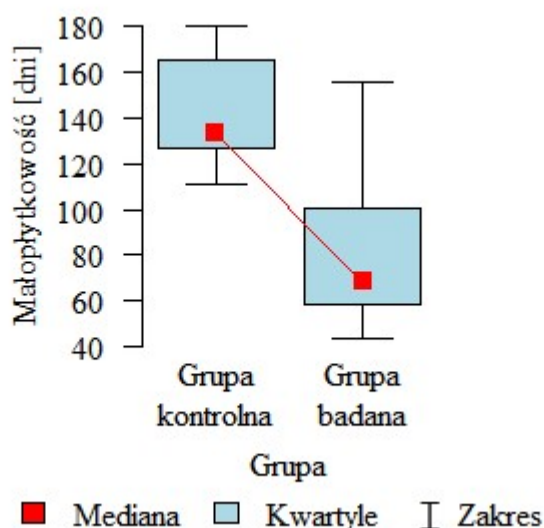
Wykres 6. Częstość występowania małopłytkowości G1b-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Małopłytkowość, jeśli już występowała, to w grupie badanej występowała istotnie wcześniej niż w grupie kontrolnej (Tab. 40, Wykres 7).

Tabela 40. Czas od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia małopłytkowości.

Małopłytkowość [dni]	Grupa		P
	Grupa kontrolna (N=6)	Grupa badana (N=12)	
śr±SD	143±28,01	84,33±38,63	p=0,017 *
Mediana	133	68,5	
Kwartale	127 - 165,25	58,25 - 100,5	

p - test Manna-Whitney'a



Wykres 7. Czas od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia małopłytkowości.

Wieloczynnikowy model regresji logistycznej pokazał, że istotnymi ($p < 0,05$) niezależnymi predyktorami wystąpienia małopłytkowości są (Tab. 41):

- cukrzyca (grupa badana, $OR=3,839$),
- schemat chemioterapii z oksaliplatyną ($OR=13,594$),
- BMI ($OR=0,799$, a więc każdy dodatkowy kg/m^2 obniża wystąpienie małopłytkowości o 20,1%).

Tabela 41. Czynniki predykcyjne wystąpienia małopłytkowości.

Cecha		OR	95%CI	P
Grupa	Grupa kontrolna	1	ref.	
	Grupa badana	3,839	1,097 - 13,427	0,035 *
Schemat chemioterapii	Bez oksaliplatyny	1	ref.	
	Z oksaliplatyną	13,594	1,328 - 139,164	0,028 *
Wiek w dniu operacji	[lata]	0,91	0,823 - 1,006	0,066
Płeć	Kobiety	1	ref.	
	Mężczyźni	1,87	0,525 - 6,662	0,334
BMI (początek leczenia systemowego)		0,799	0,68 - 0,939	0,006 *

p - wieloczynnikowa regresja logistyczna

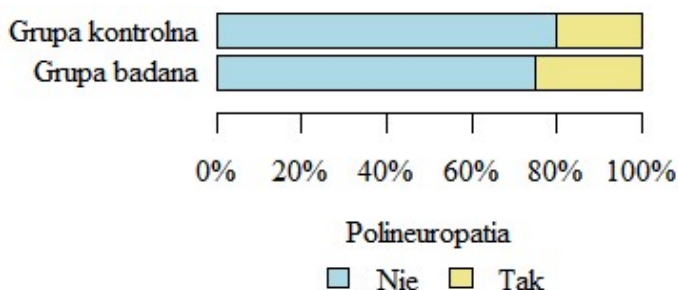
8.1.8. Polineuropatia

Częstość występowania objawów polineuropatii w grupie badanej w odniesieniu do grupy kontrolnej wynosi odpowiednio 25% i 20%, $p=0,546$ (Tab. 42, Wykres 8).

Tabela 42. Częstość występowania objawów polineuropatii w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Grupa	Polineuropatia	OR	95% CI	P
Grupa kontrolna (N=50)	10 (20,00%)	1	ref.	
Grupa badana (N=52)	13 (25,00%)	1,333	0,523 - 3,396	0,546

p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.



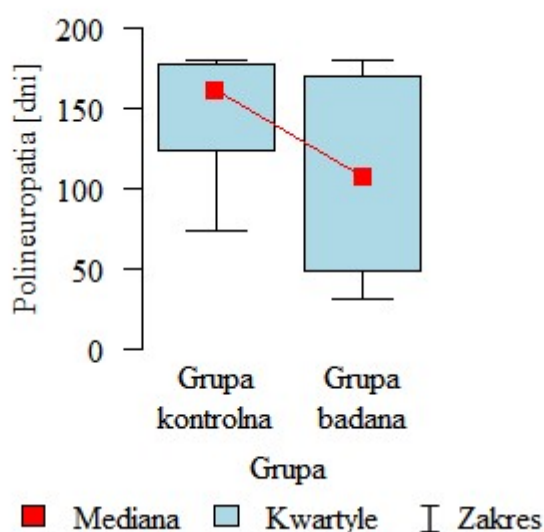
Wykres 8. Częstość występowania objawów polineuropatii w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Średnia liczba dni od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia objawów polineuropatii wynosi 111 i 148, odpowiednio dla grupy badanej i grupy kontrolnej ($p=0,144$, Tab. 43, Wykres 9).

Tabela 43. Czas od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia objawów polineuropatii.

Polineuropatia [dni]	Grupa		P
	Grupa kontrolna (N=10)	Grupa badana (N=13)	
śr±SD	148,9±36,31	111,85±57,42	p=0,144
Mediana	161	107	
Kwartale	123,25 – 178	49 – 170	

p - test Manna-Whitney'a



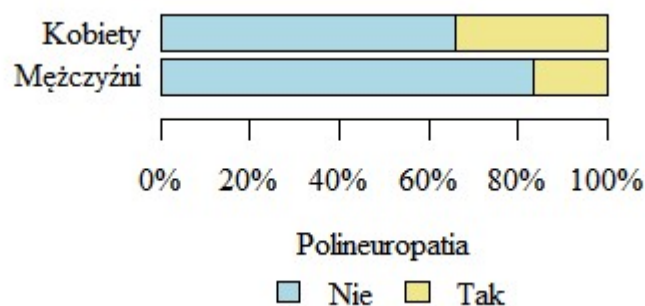
Wykres 9. Czas od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia objawów polineuropatii.

Istotną statystycznie zależność zaobserwowano przy ocenie wpływu płci na ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii. U mężczyzn ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii jest niższe o 62,4%, niezależnie od występowania cukrzycy (OR=0,376, $p=0,044$, Tab. 44, Wykres 10).

Tabela 44. Płeć a ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii.

Płeć	Polineuropatia	OR	95% CI	P
Kobiety (N=35)	12 (34,29%)	1	ref.	
Mężczyźni (N=67)	11 (16,42%)	0,376	0,145 – 0,975	0,044

p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.



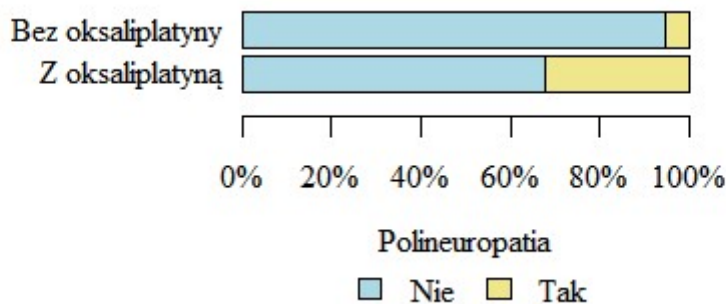
Wykres 10. Płeć a ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii.

Zależność istotną statystycznie zaobserwowano również przy ocenie wpływu wybranego schematu leczenia na ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii. Leczenie schematami opartymi na oksaliplatynie zwiększa ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii 8,352 razy w stosunku do leczenia schematem bez oksaliplatyny, niezależnie od występowania cukrzycy (OR=0,352, p=0,006, Tab. 45, Wykres 11).

Tabela 45. Wpływ stosowania oksaliplatyny na ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii.

Schemat chemioterapii	Polineuropatia	OR	95% CI	P
Bez oksaliplatyny (N=37)	2 (5,41%)	1	ref.	
Z oksaliplatyną (N=65)	21 (32,31%)	8,352	1,833 - 38,066	0,006

p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.

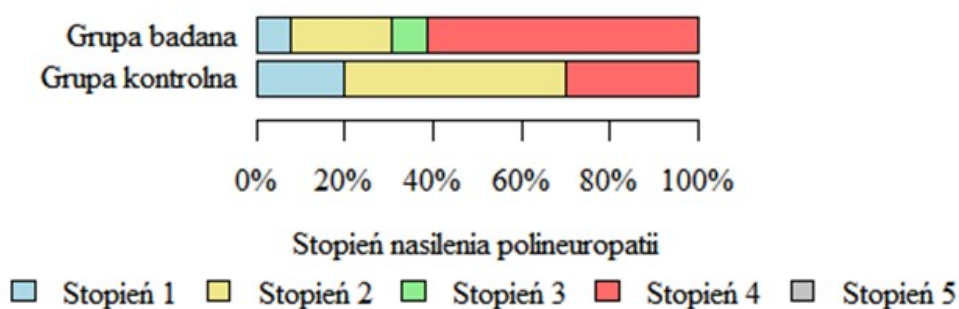


Wykres 11. Wpływ stosowania oksaliplatyny na ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii.

W związku z brakiem obiektywnego narzędzia opisującego stopień nasilenia polineuropatii u poszczególnych pacjentów, zaproponowano podział wykorzystujący wiedzę na temat decyzji terapeutycznych wynikających z zaobserwowanych objawów polineuropatii (zmodyfikowany TIMT). Kryteria podziału oraz częstość występowania w zależności od stopnia nasilenia przedstawiono w Tab. 46 i na Wykresie 12.

Tabela 46. Kryteria podziału i częstość występowania polineuropatii.

Stopień nasilenia polineuropatii	Opis	Grupa	
		Grupa badana (N=13)	Grupa kontrolna (N=10)
1	Wpis w dokumentacji medycznej, bez konsekwencji w decyzjach terapeutycznych.	1 (7,69%)	2 (20,00%)
2	Pierwsza redukcja dawki leku/leków w związku z polineuropatią.	3 (23,08%)	5 (50,00%)
3	Druga redukcja dawki leku/leków w związku z polineuropatią.	1 (7,69%)	0 (0,00%)
4	Zmiana schematu leczenia w związku z polineuropatią.	8 (61,54%)	3 (30,00%)
5	Odstawienie leczenia w związku z polineuropatią.	0 (0,00%)	0 (0,00%)



Wykres 12. Częstość występowania polineuropatii w zależności od stopnia nasilenia.

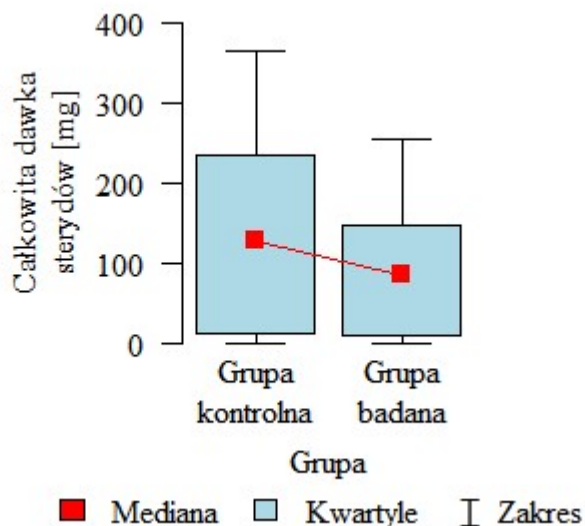
8.1.9. Steroidoterapia

Poddano ocenie ilość glikokortykosteroidów zleczanych pacjentom. Stosując przeliczniki GKS na dawki ekwiwalentne zsumowano ilość GKS podanych w trakcie terapii i porównano ilości GKS podawanych pacjentom w obu grupach. Wyniki przedstawiono w Tab. 47 i na Wykresie 13.

Tabela 47. Ilość glikokortykosterydów.

Całkowita dawka sterydów [mg]	Grupa		P
	Grupa kontrolna (N=50)	Grupa badana (N=52)	
śr±SD	132,24±112,87	93,37±82,2	p=0,098
Mediana	128	86	
Kwartale	12 - 234	9 - 148,5	

p - test Manna-Whitney'a



Wykres 13. Ilość glikokortykosterydów.

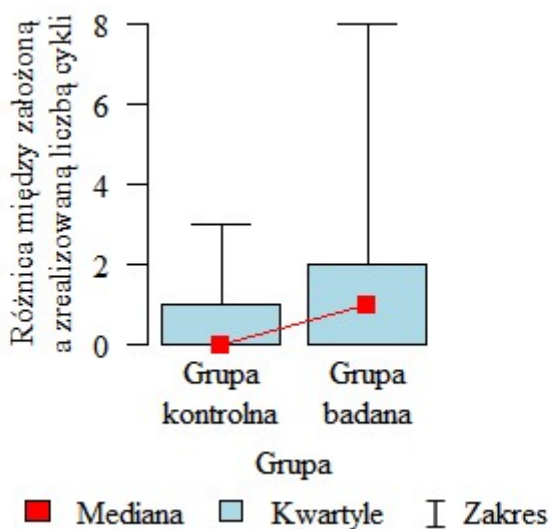
8.1.10. Różnice między założoną a zrealizowaną liczbą cykli

Różnica między pierwotnie założoną, a zrealizowaną liczbą cykli, była istotnie większa w grupie badanej (Tab. 48, Wykres 14).

Tabela 48. Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli.

Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli	Grupa		P
	Grupa kontrolna (N=50)	Grupa badana (N=52)	
śr±SD	0,42±0,73	1,22±1,6	p=0,006 *
Mediana	0	1	
Kwartale	0 - 1	0 - 2	

p - test Manna-Whitney'a



Wykres 14. Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli.

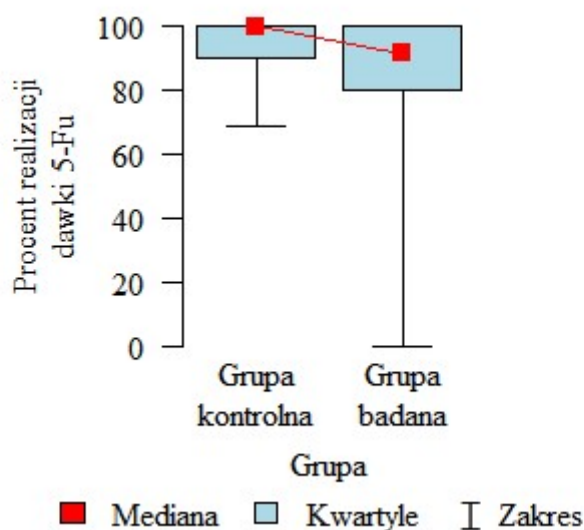
8.1.11. Odsetek realizacji dawki fluoropirymidyn

Dla celów statystycznych oceny realizacji dawek, leki: 5-fluorouracyl i kapecytabina potraktowano łącznie, jako fluoropirymidyny. Do oceny uwzględniono łączną dawkę fluoropirymidyny otrzymanej w trakcie całego leczenia i porównano ją do łącznej, maksymalnej, wynikającej ze schematu (skorygowanej o aktualne w danym cyklu BSA) dawki leku. W grupie badanej procent realizacji dawki fluoropirymidyny był istotnie niższy (Tab. 49, Wykres 15).

Tabela 49. Odsetek realizacji dawki fluoropirymidyn.

Procent realizacji dawki 5-Fu	Grupa		P
	Grupa kontrolna (N=50)	Grupa badana (N=52)	
śr±SD	94,87±7,65	85,9±19,89	p=0,032 *
Mediana	100	91,5	
Kwartale	90 - 100	80,25 - 100	

p - test Manna-Whitney'a



Wykres 15. Odsetek realizacji dawki fluoropirymidyn.

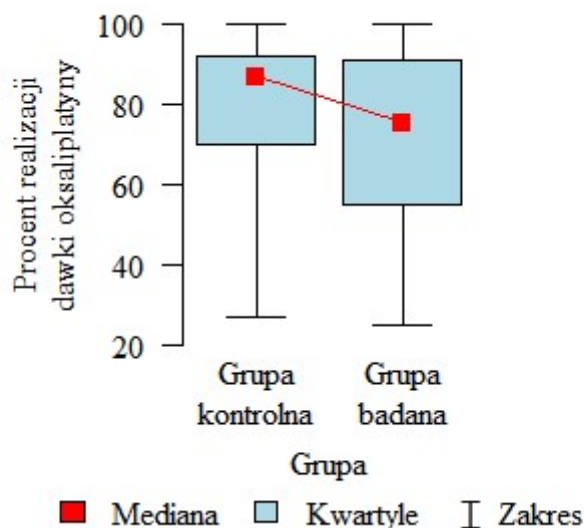
8.1.12. Odsetek realizacji dawki oksaliplatyny

Mimo tego, że średni odsetek realizacji dawki oksaliplatyny w grupie badanej był niższy, różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tab. 50, Wykres 16).

Tabela 50. Odsetek realizacji dawki oksaliplatyny.

Procent realizacji dawki oksaliplatyny	Grupa		P
	Grupa kontrolna (N=33)	Grupa badana (N=34)	
śr±SD	79,18±21,42	72,93±20,63	p=0,15
Mediana	87	75,5	
Kwartale	70 – 92	55 - 91,2	

p - test Manna-Whitney'a



Wykres 16. Odsetek realizacji dawki oksaliplatyny.

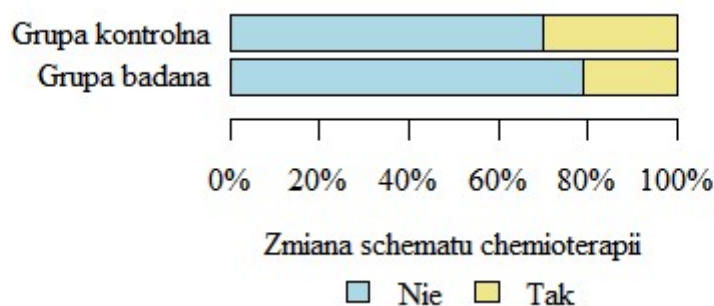
8.1.13. Zmiany schematów leczenia

U części pacjentów doszło do zmiany pierwotnie wybranego schematu leczenia na inny. Zmiany, o ile następowały, dotyczyły przejścia ze schematu bardziej agresywnego (z oksaliplatyną) na mniej agresywny (bez oksaliplatyny). Oszacowano częstotliwość zmian, nie zaobserwowano statystycznie istotnej zależności (Tab. 51, Wykres 17).

Tabela 51. Zmiany schematów leczenia.

Grupa	Zmiana schematu chemioterapii	OR	95% CI	P
Grupa kontrolna (N=50)	15 (30,00%)	1	ref.	
Grupa badana (N=52)	11 (21,15%)	0,626	0,255 1,539	0,307

p - jednoczynnikowa regresja logistyczna.



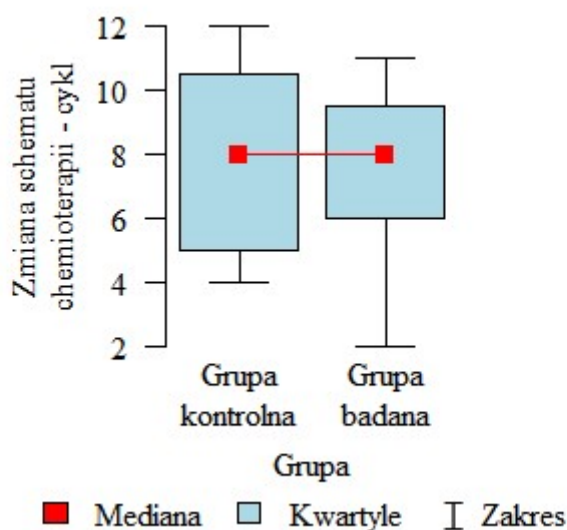
Wykres 17. Zmiany schematów leczenia.

Podobnie czas, jaki upłynął od rozpoczęcia chemioterapii do zmiany schematu leczenia nie różni się znacząco w obu grupach (Tab. 52, Wykres 18).

Tabela 52. Czas do zmiany schematu chemioterapii.

Zmiana schematu chemioterapii – cykl	Grupa		P
	Grupa kontrolna (N=15)	Grupa badana (N=11)	
śr±SD	7,87±3,14	7,45±2,81	ρ=0,734
Mediana	8	8	
Kwartale	5 - 10,5	6 - 9,5	

p - test Manna-Whitney'a



Wykres 18. Czas do zmiany schematu chemioterapii.

8.1.14. Inne działania niepożądane

Podczas wywiadu lekarskiego przy kolejnych wizytach część pacjentów zgłaszała działania niepożądane, wśród których najczęstsze były: osłabienie, biegunki, bóle kończyn dolnych, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, bóle kręgosłupa, wyżki ciśnienia tętniczego,

obrzęki kończyn dolnych, nudności i wymioty, zawroty głowy, zakrzepica, zespół ręka – stopa. Ilościowe zestawienie występowania powyższych działań wraz z czasem wystąpienia od momentu rozpoczęcia chemioterapii przedstawiono w Tab. 53.

Tabela 53. Zestawienie innych działań niepożądanych.

Działanie niepożądane (%)	Częstotliwość		Cykl, w którym po raz pierwszy zaobserwowano działanie niepożądane.	
	Grupa badana (N=52)	Grupa kontrolna (N=50)	Grupa badana (N=52)	Grupa kontrolna (N=50)
Oslabienie	13 (25%)	6 (12%)	4 cykl	6 cykl
Biegunki	4 (7%)	4 (8%)	6 cykl	8 cykl
Bóle kończyn dolnych	1 (1,9%)	3 (6%)	4 cykl	7 cykl
Zapalenie jamy ustnej	6 (11%)	5 (10%)	4 cykl	7 cykl
Zaparcia	3 (5,7%)	2 (4%)	4 cykl	4 cykl
Bóle kręgosłupa	2 (3,8%)	1 (2%)	7 cykl	8 cykl
Zwyżki ciśnienia tętniczego	3 (5,7%)	0	5 cykl	-
Obrzęki kończyn dolnych	1 (1,9%)	2 (4%)	8 cykl	8 cykl
Nudności i wymioty	3 (5,7%)	0	5 cykl	-
Zawroty głowy	0	2 (4%)	-	9 cykl
Zakrzepica	0	2 (4%)	-	10 cykl
Zespół ręka - stopa	0	3 (6%)	-	5 cykl

8.2. Analiza danych metodą zbiorów przybliżonych

W związku ze specyfiką uzyskanych w prowadzonym badaniu danych, polegającą na ich wieloczynnikowości, podjęto dodatkowo próbę analizy danych metodą niestatystyczną. Spośród wielu metod analizy głównych składowych oraz metod sztucznej inteligencji, wybrano metodę zbiorów przybliżonych [227, 228]. Wybór metody podyktowany został potencjalnymi możliwościami, jakie daje metoda do oceny czynników ryzyka, prognozowania wyników leczenia i rokowania. Również doniesienia zastosowania teorii zbiorów przybliżonych z różnych obszarów onkologii [229-231] upoważniały do podjęcia próby analizy.

8.2.1. Materiał badawczy

W celu przeprowadzenia retrospektywnej analizy danych metodą zbiorów przybliżonych, wykorzystano dane uzyskane w prowadzonym badaniu wszystkich 102 pacjentów. Pacjentów opisano za pomocą 8 atrybutów warunkowych opisujących cechy chorych i 5 atrybutów warunkowych opisujących zaobserwowane w trakcie leczenia

działania niepożądane. Analizę przeprowadzono dla 5 różnych atrybutów decyzyjnych klasyfikujących pacjentów w zależności od wybranych wyników leczenia.

Dane wpisywano do komputerowej bazy utworzonej na potrzeby realizowanych badań w programie Excel.

System informacyjny stworzony na potrzeby analizy metodą zbiorów przybliżonych jest zbiorem obiektów (pacjenci) opisany przez zbiór atrybutów. W zbiorze atrybutów wyróżnić można atrybuty warunkowe i decyzyjne (wynikowe). Atrybuty warunkowe opisują cechy obiektów, natomiast atrybuty decyzyjne definiują klasy, do których należą obiekty. Każdej parze (obiekt, atrybut) odpowiada wartość nazywana deskryptorem. System informacyjny jest formą tabeli, w której wiersze odpowiadają obiektom systemu, a kolumny atrybutom. Na przecięciu kolumny oraz wiersza znajduje się deskryptor.

8.2.2. Atrybuty warunkowe i decyzyjne

Atrybuty warunkowe wybrano na podstawie uzyskanych danych w analizie retrospektywnej. W celu utworzenia tabelarycznego systemu informacyjnego wartości atrybutów warunkowych kodowano zgodnie z kryteriami przedstawionymi w Tab. 54.

Tabela 54. Kodowanie atrybutów warunkowych.

Rodzaj atrybutów	Atrybut		Kodowanie			
			1	2	3	4
Atrybuty warunkowe opisujące pacjenta	A	Płeć	Kobieta	Mężczyzna		
	B	Liczba chorób współistniejących (nie uwzględniając cukrzycy)	0	1-2	3 i więcej	
	C	Obecność cukrzycy typu II	Tak	Nie		
	D	Wiek w dniu operacji (w latach)	Poniżej 60	60-65	66-70	Powyżej 70
	E	Zubrod	0-1	2		
	F	Zaawansowanie kliniczne wg UICC	2	3		
	G	BMI	Do 18,5	18,5-24,9	25 i więcej	
	H	Schemat leczenia	Z oksaliplatyną	Bez oksaliplatyny		
Atrybuty warunkowe opisujące działania niepożądane	I	Neutropenia G1 i G2	Tak	Nie		
	J	Neutropenia G3 i G4	Tak	Nie		
	K	Małopłytkowość G1a	Tak	Nie		
	L	Małopłytkowość G1b	Tak	Nie		
	M	Polineuropatia	Tak	Nie		

Atrybuty decyzyjne klasyfikujące pacjentów w zależności od wyników leczenia wraz z kryteriami klasyfikacyjnymi przedstawiono w Tab. 55.

Tabela 55. Klasyfikacja pacjentów na podstawie atrybutów decyzyjnych.

Atrybut decyzyjny (klasyfikacja)		Klasy w klasyfikacjach			
		1	2	3	4
N	Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli chemioterapii	0-2	3 i więcej		
O	Procent realizacji dawki fluoropirymidyny	100-80	79-50	Poniżej 50	
P	Procent realizacji dawki oksaliplatyny	100-80	79-50	Poniżej 50	
Q	Zmiana schematu w trakcie leczenia	Tak	Nie		
R	Cykl zmiany chemioterapii	1-4	5-8	9-12	Bez zmiany

8.2.3. System informacyjny

System informacyjny zawierający dane 102 pacjentów opisanych za pomocą 13 atrybutów warunkowych i 5 atrybutów decyzyjnych przedstawiono w Tab. 56, w której wiersze odpowiadają obiektom, a kolumny – atrybutom. Każdy wiersz w tabeli jest opisem jednego pacjenta. Dla przykładu pierwszy obiekt/pacjent opisany został następującą sekwencją deskryptorów: 1, 2, 1, 1, 1, 2, 3, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 2, 4. Korzystając z Tab. 54, 55 i 56 można opisać tego pacjenta w sposób następujący: kobieta, choruje na cukrzycę typu II, ma 1-2 inne choroby współistniejące, wiek w dniu operacji poniżej 60 roku życia, Zubrod ≤ 1 , drugi stopień zaawansowania klinicznego wg UICC, BMI powyżej 25, leczona schematem opartym na fluoropirymidynie z oksaliplatyną, leczenie nie powikłane neutropenią, leczenie nie powikłane małopłytkowością, leczenie wywołało objawy polineuropatii. Różnica między zaplanowaną a zrealizowaną liczbą cykli chemioterapii waha się między 0 a 2, procent realizacji dawki fluoropirymidyny między 80% a 100%, procent realizacji dawki oksaliplatyny między 80% a 100%, w trakcie leczenia nie nastąpiła zmiana schematu leczenia.

Tabela 56. System informacyjny.

Obiekt	Atrybut warunkowy													Atrybut decyzyjny				
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
	Płeć	Liczba chorób współistniejących (nie uwzględniając cukrzycy)	Obecność cukrzycy typu II	Wiek w dniu operacji (w latach)	Zubrod	Zaawansowanie kliniczne wg UICC	BMI	schemat leczenia	Neutropenia G1 i G2	Neutropenia G3 i G4	Małopłytkowość G1a	Małopłytkowość G1b	Polineuropatia	Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli	Procent realizacji dawki fluoropirymidyny	Procent realizacji dawki oksaliplatiny	Zmiana schematu w trakcie leczenia	Cykli zmiany chemioterapii
1	1	2	1	1	1	2	3	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	4
2	2	2	1	4	2	2	3	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
3	1	2	1	3	1	2	2	1	1	1	2	2	1	1	1	2	1	3
4	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2		2	4
5	2	2	1	4	1	2	3	2	2	1	2	2	2	1	1		2	4
6	2	2	1	3	2	2	3	1	1	1	2	1	2	1	1	2	2	4
7	2	3	1	3	2	1	2	2	1	1	2	2	2	1	1		2	4
8	2	3	1	2	1	1	3	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
9	1	3	1	2	1	2	2	1	1	1	2	1	2	1	1	2	2	4
10	2	2	1	1	1	2	3	1	2	2	2	1	2	1	1	3	1	2
11	2	3	1	3	1	2	3	2	1	1	1	2	2	1	1		2	4
12	2	2	1	1	1	2	3	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	3
13	2	1	1	4	1	1	3	2	2	2	1	2	1	1	2	3	2	4
14	2	2	1	3	1	2	3	1	2	2	2	2	1	1	1	2	2	4
15	2	3	1	4	1	2	3	2	2	2	2	1	2	1	1		2	4
16	1	1	1	4	1	1	3	1	2	2	2	2	1	1	1	3	1	2
17	2	3	1	3	1	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	3
18	2	2	1	2	1	2	3	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	4
19	2	2	1	2	1	2	3	1	2	2	1	1	2	1	2	1	2	4
20	1	3	1	3	1	1	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	4
21	1	2	1	4	1	2	3	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	4
22	1	2	1	3	1	2	3	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2	4
23	2	2	1	3	1	2	3	2	1	2	2	2	2	1	1		2	4
24	1	2	1	2	1	2	3	1	1	1	2	1	2	2	2	2	2	4
25	1	2	1	3	1	2	3	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1
26	1	2	1	2	1	1	3	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	4
27	2	2	1	2	1	1	3	2	1	2	1	2	2	1	1		2	4
28	2	3	1	3	1	2	3	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
29	2	2	1	2	1	2	3	1	1	2	1	1	2	1	2	2	2	4
30	1	2	1	1	1	2	3	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	4
31	2	3	1	3	1	2	3	1	2	2	2	2	2	1	1	3	1	2
32	1	2	1	3	1	2	2	1	1	2	1	2	1	1	1	2	1	3
33	2	2	1	4	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		2	4
34	2	2	1	4	1	2	3	2	2	2	1	2	2	1	1		2	4
35	2	3	1	4	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	3		2	4
36	1	2	1	4	1	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2		2	4

Objekt	Atrybut warunkowy													Atrybut decyzyjny				
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
	Płeć	Liczba chorób współistniejących (nie uwzględniając cukrzycy)	Obecność cukrzycy typu II	Wiek w dniu operacji (w latach)	Zubrod	Zaawansowanie kliniczne wg UICC	BMI	schemat leczenia	Neutropenia G1 i G2	Neutropenia G3 i G4	Matoplytkowość G1a	Matoplytkowość G1b	Polineuropatia	Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli	Procent realizacji dawki fluoropirymidyny	Procent realizacji dawki oksaliplatinny	Zmiana schematu w trakcie leczenia	Cykli zmiany chemioterapii
37	2	2	1	2	1	2	3	1	1	1	2	2	1	1	1	1	2	4
38	2	2	1	3	1	2	3	1	1	2	2	2	1	1	1	1	2	4
39	2	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	4
40	2	2	1	4	1	2	3	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	4
41	2	3	1	4	1	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1		2	4
42	2	3	1	2	1	2	3	1	2	2	2	2	2	2	3	2	2	4
43	2	2	1	1	1	1	3	1	2	2	2	2	1	1	1	2	1	3
44	2	2	1	2	1	1	2	1	1	2	1	2	2	1	1	3	1	1
45	2	1	1	1	1	2	3	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	4
46	2	2	1	1	1	2	3	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	4
47	2	2	1	3	1	1	3	2	2	2	1	2	2	1	1		2	4
48	1	2	1	2	1	2	3	1	1	2	1	2	2	1	1	2	1	2
49	2	2	1	1	1	1	3	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
50	1	2	1	1	1	2	3	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	4
51	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1
52	2	3	1	3	1	2	3	2	2	2	1	2	2	1	1		2	4
53	1	2	2	4	2	1	2	2	1	1	1	2	2	1	1		2	4
54	1	3	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	1	2	4
55	2	3	2	4	1	1	3	2	1	1	1	2	2	1	1		2	4
56	1	2	2	3	1	2	3	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	4
57	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	4
58	2	2	2	2	1	2	3	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	4
59	2	2	2	3	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1		2	4
60	2	1	2	1	1	2	3	1	1	2	1	2	2	1	1	1	2	4
61	2	1	2	3	1	2	3	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2
62	2	2	2	2	1	2	3	1	1	2	1	2	2	1	1	1	2	4
63	2	2	2	3	1	2	3	2	1	2	1	2	1	1	1	1	2	4
64	2	1	2	2	1	2	3	1	2	2	1	2	2	1	1	1	2	4
65	2	2	2	1	1	1	3	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
66	1	2	2	3	1	2	3	2	1	1	2	2	2	1	1		2	4
67	1	2	2	2	1	2	3	1	2	2	1	2	2	1	1	1	2	4
68	1	2	2	2	1	2	3	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	3
69	2	2	2	2	1	2	3	1	1	2	1	1	1	1	1	2	2	4
70	2	1	2	2	1	2	3	1	2	2	1	2	1	1	1	1	2	4
71	1	2	2	4	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		2	4
72	2	2	2	3	1	2	3	1	2	1	2	2	2	1	1	2	1	3
73	1	3	2	4	1	2	3	2	2	2	1	2	2	1	1		2	4

Objekt	Atrybut warunkowy													Atrybut decyzyjny				
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
	Płeć	Liczba chorób współistniejących (nie uwzględniając cukrzycy)	Obecność cukrzycy typu II	Wiek w dniu operacji (w latach)	Zubrod	Zaawansowanie kliniczne wg UICC	BMI	schemat leczenia	Neutropenia G1 i G2	Neutropenia G3 i G4	Matoplytkowość G1a	Matoplytkowość G1b	Polineuropatia	Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli	Procent realizacji dawki fluoropirymidyny	Procent realizacji dawki oksaliplatinny	Zmiana schematu w trakcie leczenia	Cykli zmiany chemioterapii
74	2	2	2	3	1	1	3	2	1	2	2	2	2	1	1		2	4
75	2	2	2	4	1	1	3	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
76	1	1	2	2	1	2	2	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	4
77	2	2	2	2	1	1	3	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	3
78	2	2	2	2	1	2	3	1	2	2	1	2	2	1	1	1	1	3
79	1	2	2	2	1	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	2
80	2	3	2	4	2	2	3	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
81	2	2	2	3	1	2	3	1	2	1	1	1	2	1	1	1	2	4
82	1	2	2	1	1	2	3	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	3
83	2	2	2	2	1	2	3	1	1	2	1	2	2	1	1	1	2	4
84	1	2	2	1	1	2	3	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	3
85	1	2	2	4	1	2	3	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
86	2	1	2	2	1	2	3	1	1	1	2	2	2	1	1	2	1	3
87	2	2	2	4	1	2	2	1	2	2	1	1	2	1	1	1	2	4
88	2	2	2	2	1	2	3	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	4
89	2	1	2	3	1	2	2	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	4
90	2	3	2	2	1	2	2	1	1	2	1	2	2	1	1	1	2	4
91	1	2	2	1	1	2	3	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	2
92	2	2	2	4	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
93	2	2	2	3	1	2	3	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	4
94	2	2	2	3	1	2	3	1	2	1	1	2	2	1	1	3	1	2
95	1	3	2	4	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	1		2	4
96	2	3	2	4	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
97	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2	1	2	2	1	1	3	1	1
98	1	1	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4
99	1	2	2	3	1	2	3	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	3
100	2	3	2	4	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1	1		2	4
101	2	2	2	4	1	2	3	1	2	2	1	2	2	1	2	3	1	1
102	2	3	2	2	1	1	3	2	2	2	2	2	2	1	1		2	4

8.2.4. Reguły decyzyjne

W niezależnie przeprowadzonych analizach uzyskano łącznie 63 reguły decyzyjne o różnym poziomie wsparcia (*support*). Reguły decyzyjne generowano dla pięciu atrybutów decyzyjnych klasyfikujących pacjentów ze względu na wynik leczenia. Wygenerowane w ten sposób reguły przedstawiono w Tab. 57 do 61. Z praktycznego punktu widzenia najistotniejsze są silne reguły decyzyjne, wsparte dużą liczbą obiektów/pacjentów. Na potrzeby niniejszej analizy do kolejnych etapów badania uwzględniono reguły o poziomie wsparcia wyższym niż 10.

W Tab. 57 przedstawiono 7 reguł decyzyjnych opisujących zależności przyczynowo-skutkowe występujące między opisem pacjentów a zrealizowaną liczbą cykli chemioterapii. Dla powyższej klasyfikacji uzyskano 2 silne reguły:

1. Pacjent z BMI poniżej 25 ($G \leq 2$) i leczony schematem z oksaliplatyną ($H \leq 1$) znajduje się w klasie 1 ($N \leq 1$), czyli otrzyma prawie wszystkie zaplanowane cykle leczenia (reguła wsparta 14 obiektami).
2. Pacjent z BMI poniżej 25 ($G \leq 2$), leczenie powikłane neutropenią G1/G2 ($I \leq 1$) znajduje się w klasie 1 ($N \leq 1$), czyli otrzyma prawie wszystkie zaplanowane cykle leczenia (reguła wsparta 13 obiektami).

Tabela 57. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli chemioterapii (N).

#Certain at most rules
1: ($G \leq 1$) \Rightarrow ($N \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 2
2: ($G \leq 2$) & ($H \leq 1$) \Rightarrow ($N \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 14
3: ($G \leq 2$) & ($I \leq 1$) \Rightarrow ($N \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 13
4: ($G \leq 2$) & ($K \leq 1$) \Rightarrow ($N \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 10
5: ($G \leq 2$) & ($J \leq 1$) \Rightarrow ($N \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 8
6: ($F \leq 1$) & ($M \leq 1$) \Rightarrow ($N \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 5
7: ($D \leq 1$) & ($F \leq 1$) \Rightarrow ($N \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 4

W Tab. 58 przedstawiono 12 reguł decyzyjnych opisujących zależności przyczynowo-skutkowe występujące między opisem pacjentów a procentem realizacji dawki fluoropirymidyny. Dla powyższej klasyfikacji uzyskano 7 silnych reguł:

1. Pacjent obciążony nie więcej niż dwiema chorobami współistniejącymi (nie wliczając cukrzycy) ($B \leq 2$) znajduje się w klasie 2 ($O \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50%

- założonej dawki fluoropirymidyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 80 obiektami).
2. Pacjent, którego leczenie powikłane było małopłytkowością G1a ($K \leq 1$) znajduje się w klasie 2 ($O \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50% założonej dawki fluoropirymidyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 45 obiektami).
 3. Pacjent z BMI poniżej 25 ($G \leq 2$) znajduje się w klasie 2 ($O \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50% założonej dawki fluoropirymidyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 26 obiektami).
 4. Pacjent z zaawansowaniem klinicznym wg UICC równym 2 ($F \leq 1$) znajduje się w klasie 2 ($O \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50% założonej dawki fluoropirymidyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 23 obiektami).
 5. Pacjent, którego leczenie powikłane było małopłytkowością G1b ($L \leq 1$) znajduje się w klasie 2 ($O \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50% założonej dawki fluoropirymidyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 18 obiektami).
 6. Pacjent z BMI poniżej 25 ($G \leq 2$), leczony schematem z oksaliplatyną ($H \leq 1$) znajduje się w klasie 1 ($O \leq 1$), czyli otrzymuje co najmniej 80% założonej dawki fluoropirymidyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 14 obiektami).
 7. Pacjent z BMI poniżej 25 ($G \leq 2$), leczenie powikłane neutropenią G1/G2 ($I \leq 1$) znajduje się w klasie 1 ($O \leq 1$), czyli otrzymuje co najmniej 80% założonej dawki fluoropirymidyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 13 obiektami).

Tabela 58. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Procent realizacji dawki fluoropirymidyny (O).

<p>#Certain at most rules</p> <p>1: $(G \leq 1) \Rightarrow (O \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 2</p> <p>2: $(G \leq 2) \& (H \leq 1) \Rightarrow (O \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 14</p> <p>3: $(G \leq 2) \& (I \leq 1) \Rightarrow (O \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 13</p> <p>4: $(G \leq 2) \& (K \leq 1) \Rightarrow (O \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 10</p> <p>5: $(G \leq 2) \& (J \leq 1) \Rightarrow (O \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 8</p> <p>6: $(D \leq 1) \& (F \leq 1) \Rightarrow (O \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 4</p> <p>7: $(F \leq 1) \& (H \leq 1) \& (M \leq 1) \Rightarrow (O \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 4</p> <p>8: $(B \leq 2) \Rightarrow (O \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 80</p> <p>9: $(K \leq 1) \Rightarrow (O \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 45</p> <p>10: $(G \leq 2) \Rightarrow (O \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 26</p> <p>11: $(F \leq 1) \Rightarrow (O \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 23</p> <p>12: $(L \leq 1) \Rightarrow (O \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 18</p>

W Tab. 59 przedstawiono 17 reguł decyzyjnych opisujących zależności przyczynowo-skutkowe występujące między opisem pacjentów a procentem realizacji dawki oksaliplatyny

(o ile pacjent był kwalifikowany do leczenia z wykorzystaniem tego produktu). Dla powyższej klasyfikacji uzyskano 5 silnych reguł:

1. Pacjent w wieku do 70 roku życia ($D \leq 3$), leczenie powikłane polineuropatią ($M \leq 1$) znajduje się w klasie 2 ($P \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50% założonej dawki oksaliplatyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 22 obiektami).
2. Pacjent obciążony cukrzycą ($C \leq 1$), leczenie powikłane neutropenią G3/G4 ($J \leq 1$) znajduje się w klasie 2 ($P \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50% założonej dawki oksaliplatyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 14 obiektami).
3. Kobieta ($A \leq 1$), obciążona cukrzycą ($C \leq 1$), leczenie powikłane neutropenią G1/G2 ($I \leq 1$) znajduje się w klasie 2 ($P \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50% założonej dawki oksaliplatyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 12 obiektami).
4. Pacjent poniżej 60 roku życia ($D \leq 1$), leczenie powikłane neutropenią G1/G2 ($I \leq 1$) znajduje się w klasie 2 ($P \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50% założonej dawki oksaliplatyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 11 obiektami).
5. Pacjent, którego leczenie powikłane było małopłytkowością G1a ($K \leq 1$) i małopłytkowością G1b ($L \leq 1$) znajduje się w klasie 2 ($P \leq 2$), czyli otrzymuje co najmniej 50% założonej dawki oksaliplatyny w całym okresie leczenia (reguła wsparta 11 obiektami).

Tabela 59. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Procent realizacji dawki oksaliplatyny (P).

<p>#Certain at most rules</p> <p>1: $(G \leq 1) \Rightarrow (P \leq 0)$ CERTAIN, AT_MOST, 0 Support: 2</p> <p>2: $(F \leq 1) \& (G \leq 2) \& (J \leq 1) \Rightarrow (P \leq 0)$ CERTAIN, AT_MOST, 0 Support: 2</p> <p>3: $(B \leq 1) \& (G \leq 2) \Rightarrow (P \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 3</p> <p>4: $(D \leq 1) \& (G \leq 2) \Rightarrow (P \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 1</p> <p>5: $(A \leq 1) \& (F \leq 1) \& (G \leq 2) \Rightarrow (P \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 3</p> <p>6: $(B \leq 2) \& (G \leq 2) \& (L \leq 1) \Rightarrow (P \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 2</p> <p>7: $(G \leq 2) \& (J \leq 1) \& (K \leq 1) \Rightarrow (P \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 2</p> <p>8: $(F \leq 1) \& (I \leq 1) \& (M \leq 1) \Rightarrow (P \leq 1)$ CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 2</p> <p>9: $(D \leq 1) \& (I \leq 1) \Rightarrow (P \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 11</p> <p>10: $(D \leq 1) \& (F \leq 1) \Rightarrow (P \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 4</p> <p>11: $(D \leq 3) \& (M \leq 1) \Rightarrow (P \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 22</p> <p>12: $(K \leq 1) \& (L \leq 1) \Rightarrow (P \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 11</p> <p>13: $(B \leq 1) \& (D \leq 2) \Rightarrow (P \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 9</p> <p>14: $(C \leq 1) \& (J \leq 1) \Rightarrow (P \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 14</p> <p>15: $(F \leq 1) \& (J \leq 1) \Rightarrow (P \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 5</p> <p>16: $(A \leq 1) \& (J \leq 1) \& (K \leq 1) \Rightarrow (P \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 7</p> <p>17: $(A \leq 1) \& (C \leq 1) \& (I \leq 1) \Rightarrow (P \leq 2)$ CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 12</p>
--

W Tab. 60 przedstawiono 9 reguł decyzyjnych opisujących zależności przyczynowo-skutkowe występujące między opisem pacjentów a koniecznością zmiany schematu w trakcie leczenia. Dla powyższej klasyfikacji uzyskano 3 silne reguły:

1. Pacjent leczony schematem nie zawierającym oksaliplatyny ($H \geq 2$) znajduje się w klasie 2 ($Q \geq 2$), czyli nie następuje zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (reguła wsparta 37 obiektami).
2. Pacjent obciążony co najmniej jedną chorobą współistnieją (nie wliczając cukrzycy) ($B \geq 2$), w wieku powyżej 70 lat ($D \geq 4$), którego leczenie nie jest powikłane małopłytkowością G1a ($K \geq 2$) znajduje się w klasie 2 ($Q \geq 2$), czyli nie następuje zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (reguła wsparta 15 obiektami).
3. Pacjent nie obciążony cukrzycą ($C \leq 2$), którego leczenie nie jest powikłane neutropenią G3/G4 ($J \geq 2$) ani małopłytkowością G1a ($K \geq 2$) znajduje się w klasie 2 ($Q \geq 2$), czyli nie następuje zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (reguła wsparta 15 obiektami).

Tabela 60. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Zmiana schematu w trakcie leczenia (Q)

<p>#Certain at least rules</p> <p>1: ($H \geq 2$) => ($Q \geq 2$) CERTAIN, AT_LEAST, 2 Support: 37</p> <p>2: ($E \geq 2$) => ($Q \geq 2$) CERTAIN, AT_LEAST, 2 Support: 6</p> <p>3: ($B \geq 2$) & ($D \geq 4$) & ($K \geq 2$) => ($Q \geq 2$) CERTAIN, AT_LEAST, 2 Support: 15</p> <p>4: ($B \geq 3$) & ($C \geq 2$) => ($Q \geq 2$) CERTAIN, AT_LEAST, 2 Support: 9</p> <p>5: ($C \geq 2$) & ($J \geq 2$) & ($K \geq 2$) => ($Q \geq 2$) CERTAIN, AT_LEAST, 2 Support: 15</p> <p>#Certain at most rules</p> <p>6: ($G \leq 2$) & ($M \leq 1$) => ($Q \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 3</p> <p>7: ($A \leq 1$) & ($B \leq 1$) & ($M \leq 1$) => ($Q \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 2</p> <p>8: ($A \leq 1$) & ($D \leq 2$) & ($K \leq 1$) & ($M \leq 1$) => ($Q \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 5</p> <p>9: ($C \leq 1$) & ($G \leq 2$) & ($H \leq 1$) & ($K \leq 1$) => ($Q \leq 1$) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 3</p>

W Tab. 61 przedstawiono 18 reguł decyzyjnych opisujących zależności przyczynowo-skutkowe występujące między opisem pacjentów a cyklem, w którym nastąpiła (o ile nastąpiła) zmiana schematu chemioterapii. Dla powyższej klasyfikacji uzyskano 8 silnych reguł:

1. Pacjent, którego leczenie nie jest powikłane neutropenią G3/G4 ($J \geq 2$) ani małopłytkowością G1a ($K \geq 2$) znajduje się w klasie 2 ($R \geq 2$), czyli zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (o ile występuje), występuje najwcześniej od cyklu 5 (reguła wsparta 39 obiektami).

2. Mężczyzna ($A \geq 2$), leczenie nie jest powikłane małopłytkowością G1a ($K \geq 2$) znajduje się w klasie 2 ($R \geq 2$), czyli zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (o ile występuje), występuje najwcześniej od cyklu 5 (reguła wsparta 38 obiektami).
3. Pacjent leczony schematem nie zawierającym oksaliplatyny ($H \geq 2$) znajduje się w klasie 4 ($R \geq 4$), czyli nie następuje zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (reguła wsparta 37 obiektami).
4. Pacjent nie obciążony cukrzycą ($C \geq 2$), leczenie nie jest powikłane małopłytkowością G1a ($K \geq 2$) znajduje się w klasie 2 ($R \geq 2$), czyli zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (o ile występuje), występuje najwcześniej od cyklu 5 (reguła wsparta 23 obiektami).
5. Pacjent obciążony co najmniej 3 chorobami współistniejącymi (nie wliczając cukrzycy) ($B \geq 3$) znajduje się w klasie 2 ($R \geq 2$), czyli zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (o ile występuje), występuje najwcześniej od cyklu 5 (reguła wsparta 22 obiektami).
6. Pacjent obciążony co najmniej jedną chorobą współistniejącą (nie wliczając cukrzycy) ($B \geq 2$), w wieku powyżej 70 lat ($D \geq 4$), którego leczenie nie jest powikłane małopłytkowością G1a ($K \geq 2$) znajduje się w klasie 4 ($R \geq 4$), czyli nie następuje zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (reguła wsparta 15 obiektami).
7. Pacjent nie obciążony cukrzycą ($C \geq 2$), którego leczenie nie jest powikłane neutropenią G4 ($J \geq 2$) ani małopłytkowością G1a ($K \geq 2$) znajduje się w klasie 4 ($R \geq 4$), czyli nie następuje zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (reguła wsparta 15 obiektami).
8. Mężczyzna ($A \geq 2$), obciążony co najmniej jedną chorobą współistniejącą (nie wliczając cukrzycy) ($B \geq 2$), nie obciążony cukrzycą ($C \geq 2$), którego leczenie nie jest powikłane małopłytkowością G1a ($K \geq 2$) znajduje się w klasie 3 ($R \geq 3$), czyli zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia (o ile występuje), występuje najwcześniej od cyklu 9 (reguła wsparta 12 obiektami).

Tabela 61. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Cykl zmiany chemioterapii (R).

#Certain at least rules																		
1: (H >= 2) => (R >= 4) CERTAIN, AT_LEAST, 4 Support: 37																		
2: (E >= 2) => (R >= 4) CERTAIN, AT_LEAST, 4 Support: 6																		
3: (B >= 2) & (D >= 4) & (K >= 2) => (R >= 4) CERTAIN, AT_LEAST, 4 Support: 15																		
4: (B >= 3) & (C >= 2) => (R >= 4) CERTAIN, AT_LEAST, 4 Support: 9																		
5: (C >= 2) & (J >= 2) & (K >= 2) => (R >= 4) CERTAIN, AT_LEAST, 4 Support: 15																		
6: (A >= 2) & (B >= 2) & (C >= 2) & (K >= 2) => (R >= 3) CERTAIN, AT_LEAST, 3 Support: 12																		
7: (B >= 3) => (R >= 2) CERTAIN, AT_LEAST, 2 Support: 22																		
8: (J >= 2) & (K >= 2) => (R >= 2) CERTAIN, AT_LEAST, 2 Support: 39																		
9: (A >= 2) & (K >= 2) => (R >= 2) CERTAIN, AT_LEAST, 2 Support: 38																		
10: (C >= 2) & (K >= 2) => (R >= 2) CERTAIN, AT_LEAST, 2 Support: 23																		
#Certain at most rules																		
11: (A <= 1) & (B <= 1) & (C <= 1) & (L <= 1) => (R <= 1) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 1																		
12: (C <= 1) & (D <= 2) & (G <= 2) & (K <= 1) => (R <= 1) CERTAIN, AT_MOST, 1 Support: 1																		
13: (A <= 1) & (B <= 1) & (C <= 1) => (R <= 2) CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 2																		
14: (B <= 2) & (F <= 1) & (G <= 2) & (H <= 1) => (R <= 2) CERTAIN, AT_MOST, 2 Support: 1																		
15: (G <= 2) & (M <= 1) => (R <= 3) CERTAIN, AT_MOST, 3 Support: 3																		
16: (A <= 1) & (B <= 1) & (M <= 1) => (R <= 3) CERTAIN, AT_MOST, 3 Support: 2																		
17: (A <= 1) & (D <= 2) & (K <= 1) & (M <= 1) => (R <= 3) CERTAIN, AT_MOST, 3 Support: 5																		
18: (C <= 1) & (G <= 2) & (H <= 1) & (K <= 1) => (R <= 3) CERTAIN, AT_MOST, 3 Support: 3																		

Następnie spośród reguł decyzyjnych wybrano te, które dotyczą współistnienia cukrzycy (w regule występuje atrybut warunkowy C). Uzyskane reguły decyzyjne przedstawiono w odniesieniu do wszystkich atrybutów warunkowych w Tab. 62.

Tabela 62. Zestawienie reguł decyzyjnych wiążących atrybut warunkowy C (obecność lub brak cukrzycy typu II w wywiadzie).

Lp	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	Support
Klasyfikacja: Procent realizacji dawki oksaliplatyny (P)																			
14			<= 1							<= 1						<= 2			14
17	<= 1		<= 1						<= 1							<= 2			12
Klasyfikacja: Zmiana schematu w trakcie leczenia (Q)																			
5			>= 2							>= 2	>= 2						>= 2		15
Klasyfikacja: Cykl zmiany chemioterapii (R)																			
5			>= 2							>= 2	>= 2							>= 4	15
6	>= 2	>= 2	>= 2								>= 2							>= 3	12
10			>= 2								>= 2							>= 2	23

Tylko w klasyfikacji: *Procent realizacji dawki oksaliplatyny* otrzymano dwie silne reguły decyzyjne z atrybutem warunkowym: występowanie u pacjenta cukrzycy (C<=1): Pacjent z cukrzycą, którego leczenie powikłane jest neutropenią G3/G4 (J<=1) otrzyma co

najmniej 50% dawki oksaliplatyny w całym okresie leczenia ($P \leq 2$). Kobieta ($A \leq 1$) z cukrzycą, której leczenie powikłane jest neutropenią G1/G2 ($I \leq 1$) otrzyma co najmniej 50% dawki oksaliplatyny w całym okresie leczenia ($P \leq 2$). Pozostałe reguły decyzyjne dotyczą pacjentów bez cukrzycy ($C \geq 2$) i zostały przedstawione przy omawianiu reguł decyzyjnych w poszczególnych klasyfikacjach.

9. Dyskusja

Dane epidemiologiczne ostatnich lat wyraźnie wskazują na tendencję wzrostową zapadalności zarówno na raka jelita grubego, jak i cukrzycę typu II, a podobne czynniki ryzyka obu tych chorób sprzyjają ich współistnieniu. Co więcej, cukrzyca typu II stanowi niezależny czynnik ryzyka występowania raka jelita grubego i prowadzi również do zaburzeń homeostazy całego ustroju.

Znaczny odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego, po wcześniejszej resekcji, poddanych jest chemioterapii uzupełniającej, która dla około 50% chorych stanowi pierwszy etap leczenia systemowego poprzedzający ewentualne leczenie choroby po progresji lub w stadium rozsiewu. Stąd aspekt bezpieczeństwa leczenia pod kątem oceny wpływu współistnienia cukrzycy już na etapie leczenia uzupełniającego stanowi istotny czynnik wpływający na jakość leczenia onkologicznego.

Celem prezentowanej pracy jest ocena bezpieczeństwa chemioterapii uzupełniającej pacjentów z rakiem okrężnicy ze współistniejącą cukrzycą i tym samym próba odpowiedzi na pytanie: czy współistnienie cukrzycy może stanowić czynnik wpływający na wybór strategii leczenia po operacji (podobnie jak ma to miejsce na przykład dla wieku, który ogranicza użycie leków o większym potencjale toksyczności)?

Toksyczność leczenia uzupełniającego raka jelita grubego przedstawiona została w badaniach klinicznych po raz pierwszy w 2004 roku w badaniu MOSAIC [38], które skonstruowano tak, aby wykazać różnice w częstości występowania działań niepożądanych dla schematów FOLFOX-4 i LVFU2. Przywołane badanie, jak również kolejne [110, 111, 112, 216] potwierdziły większą częstotliwość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych schematami zawierającymi oksaliplatynę.

W odniesieniu do współistnienia cukrzycy u pacjentów z rakiem okrężnicy poddanych leczeniu systemowemu dowiedziono, że cukrzyca istotnie skraca czas przeżycia wolnego od choroby (DFS) i czas przeżycia bez nawrotów (RFS). Nie określono jednak, jak cukrzyca wpływa na toksyczność leczenia [219].

Dotychczas ukazało się niewiele publikacji dotyczących toksyczności leczenia uzupełniającego raka jelita grubego u osób obciążonych cukrzycą. W związku z tym, łącząc doniesienia dotyczące wpływu cukrzycy na skuteczność leczenia z wynikami badań dotyczących toksyczności chemioterapii uzupełniającej z naturalnym przebiegiem cukrzycy

i profilem jej powikłań postawiono hipotezy badawcze pracy. Weryfikacja hipotez na podstawie uzyskanych danych prowadzona została analizą statystyczną, którą w kolejnym etapie pracy dodatkowo uzupełniono o analizę z wykorzystaniem metody zbiorów przybliżonych. Wyniki przedstawionego badania mają na celu dopełnienie opisu jakości leczenia o ocenę profilu jego bezpieczeństwa w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy.

Pierwszym parametrem ogólnie weryfikującym profil bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka okrężnicy w prowadzonym badaniu była ocena wpływu chemioterapii na stan ogólny pacjenta w trakcie leczenia, wyrażona za pomocą skali sprawności ECOG (pierwszy etap badania przedmiotowego pacjenta przy przyjęciu do szpitala celem podania kolejnego cyklu chemioterapii). Wykazano, że w czasie prowadzonego leczenia stan sprawności wyrażony skalą Zubroda nie zmienia się w sposób istotny w czasie, a ogólna ocena sprawności pacjenta rozpoczynającego leczenie pozostaje bez zmian do samego końca prowadzonej terapii. Zależność powyższa dotyczy zarówno grupy badanej, jak i kontrolnej. Zubrod dla 93,14% (N=95) chorych został określony jako stopień 1. Wynik ten należy jednak rozpatrywać w kontekście ilości cykli chemioterapii podanych pacjentom i różnicy między założoną, a zrealizowaną liczbą cykli. Parametr ten różnicuje grupę badaną od grupy kontrolnej, albowiem liczba cykli chemioterapii u pacjentów obciążonych cukrzycą była istotnie mniejsza od liczby cykli chemioterapii pacjentów nie obciążonych cukrzycą, czyli pacjenci obciążeni cukrzycą statystycznie istotnie częściej kończyli leczenie przed zaplanowanym czasem. Poza tym przerwy między poszczególnymi cyklami leczenia pacjentów z cukrzycą tak się wydłużyły, że w planowanym okresie sześciu miesięcy nie udało się zrealizować pierwotnie zaplanowanego leczenia. Sytuacja ta wynika zarówno z toksyczności wymuszającej opóźnienie podania kolejnych dawek leków (np. przemijające: małopłytkowość, neutropenia, osłabienie), jak również wynika ze zdarzeń niepożądanych dyskwalifikujących z dalszego leczenia (np. powikłania kardiologiczne).

Analizując odsetek podanej dawki poszczególnych leków zaobserwowano, że w grupie badanej procent realizacji dawki zarówno fluoropirymidyn, jak również oksaliplatyny, był niższy, a analizowana różnica dla fluoropirymidyn osiągnęła poziom istotności statystycznej ($p=0,032$). Powyższe obserwacje są kolejnym potwierdzeniem wniosków płynących z publikacji Meyerhardta i wsp. [219], dotyczących niższej skuteczności leczenia uzupełniającego u pacjentów obciążonych cukrzycą i znajduje odzwierciedlenie w ocenie zależności dawka – skuteczność leczenia [91, 232].

W trakcie leczenia analizowanej grupy, u części pacjentów dochodziło do zmiany schematu w trakcie terapii. Wynikało to z toksyczności, która dyskwalifikowała podanie danego cytostatyku. Zaobserwowano, że zmiany te dotyczyły zastępowania schematów z oksaliplatyną (FOLFOX-4, XELOX) na leczenie wyłącznie fluoropirymidynami. Częstsze zmiany odnotowano wśród pacjentów z cukrzycą, jednakże wynik nie osiągnął poziomu statystycznej istotności.

U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą częściej występowały działania niepożądane, których konsekwencją były:

- różnice między zaplanowaną, a zrealizowaną kumulacyjną dawką cytostatyków,
- różnice między zaplanowaną, a zrealizowaną liczbą cykli chemioterapii,
- konieczność zmian schematów chemioterapii w trakcie leczenia.

Częstość występowania działań niepożądanych chemioterapii uzupełniającej raka okrężnicy określona przez Andre [38] i zweryfikowana przez późniejsze doniesienia (*vide* rozdz. 1.8) podsumowana została w pracy Meyersa [47]. Z tych publikacji wynika, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi leczenia uzupełniającego raka jelita grubego (w stopniu 3 lub 4 wg CTCAE) są: neutropenia, biegunka i wymioty. W przeprowadzonej analizie nie wykazano, aby biegunka i wymioty stanowiły istotny problem leczenia zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Być może mniejsza częstość występowania powyższych działań niepożądanych w porównaniu z danymi literaturowymi wynika z innego profilu prowadzonej profilaktyki tych działań niepożądanych, której zasady ulegały stopniowym zmianom w czasie.

Uszkodzenie komórek szpiku kostnego, wynikające z toksycznego działania cytostatyków, jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na bezpieczeństwo leczenia systemowego w terapii przeciwnowotworowej nie tylko nowotworów jelita grubego. Cytostatyki mogą uszkadzać wszystkie linie krwiotwórcze szpiku i mogą powodować niedokrwistość, neutropenię, lub małopłytkowość.

Niedokrwistość 3. i 4. stopnia obserwowana jest u 10 – 40% chorych na nowotwory. Przyczyn upatruje się w krwawieniach, przyspieszonym rozpadzie lub upośledzonym wytwarzaniu krwinek czerwonych, bądź z powodu niedoboru kwasu foliowego lub witaminy B₁₂ [233, 234]. Istnieją doniesienia o predyspozycjach do występowania niedokrwistości u pacjentów z cukrzycą typu II [235].

W przeprowadzonym badaniu podjęto próbę oceny wpływu cukrzycy na niedokrwistość w trakcie leczenia chemioterapią. Wykazano, że leczenie uzupełniające raka okrężnicy nie zmienia w sposób istotny poziomu hemoglobiny zarówno dla grupy badanej (z cukrzycą), jak i dla grupy kontrolnej (bez cukrzycy).

Neutropenia występuje bardzo często w trakcie chemioterapii. Najpoważniejszą jej konsekwencją jest wystąpienie gorączki neutropenicznej, która może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia. W przeprowadzonym badaniu zaobserwowano neutropenię u ponad połowy wszystkich chorych w obu grupach, jednakże nie potwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania neutropenii u chorych z cukrzycą w porównaniu do grupy kontrolnej. W analizie podgrup potwierdzono wcześniejsze doniesienia, że dodanie do chemioterapii oksaliplatyny znacząco (ponad 4,5 razy) zwiększa ryzyko wystąpienia neutropenii. W analizie podgrup nie wykazano różnic dla grupy badanej. Interesujące wyniki zaobserwowano przy ocenie wpływu innych czynników na wystąpienie neutropenii. W badaniu wykazano, że ryzyko wystąpienia neutropenii spada wraz z wiekiem, a w odniesieniu do płci pacjentów ryzyko wystąpienia neutropenii u mężczyzn jest znacząco niższe niż u kobiet. Obydwie zależności wystąpiły niezależnie od współistnienia cukrzycy. Dokładna analiza powyższych zależności, odnosząca się wyłącznie do neutropenii w stopniu 3. i 4. nie wykazała statystycznie istotnych różnic w częstości występowania między grupą badaną a grupą kontrolną. Otrzymane wyniki różnią się od tych uzyskanych w metaanalizie Alenzi, w której stwierdzono wpływ cukrzycy i hiperglikemii na zwiększenie ryzyka wystąpienia neutropenii indukowanej chemioterapią. Według Alenzi, u pacjentów z cukrzycą prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii w trakcie chemioterapii jest wyższe o 32% w porównaniu do pacjentów nie obciążonych cukrzycą [236]. Warto zwrócić jednak uwagę na to, że w publikacji zebrano dane dotyczące chemioterapii różnych chorób nowotworowych, różnymi cytostatykami, o różnym potencjale mielotoksyczności.

Małopłytkowość jest częstym problemem u chorych na raka. Oprócz ryzyka krwawienia, małopłytkowość powoduje konieczność zmniejszenia dawki i/lub częstotliwości chemioterapii, co w konsekwencji ma odzwierciedlenie w skuteczności leczenia onkologicznego. Małopłytkowość ma różny charakter i zależy od rodzaju chemioterapii i czasu trwania leczenia [237]. W przeprowadzonym badaniu wykazano następujące zależności występowania małopłytkowości u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą:

1. Małopłytkowość zaobserwowano u około 50% pacjentów w obu grupach.

2. W grupie badanej częściej dochodziło do małopłytkowości o wyższym stopniu nasilenia.
3. W grupie badanej małopłytkowość zaobserwowano istotnie wcześniej niż w grupie kontrolnej.

W związku z powyższymi obserwacjami wydaje się, że cukrzyca może stanowić niezależny czynnik predykcyjny ryzyka małopłytkowości u pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu z powodu raka okrężnicy. Przyczyny małopłytkowości mogą wynikać z sumowania negatywnego wpływu chemioterapii na tworzenie trombocytów i wpływu cukrzycy na płytki krwi. Zmiany metaboliczne zachodzące w cukrzycy w znaczący sposób wpływają na morfologię, funkcję oraz aktywację płytek krwi, a zmiany w parametrach płytkowych prawdopodobnie zachodzą już na etapie trombocytopoezy [238]. Długotrwałe utrzymująca się hiperglikemia przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego w ścianie naczyń krwionośnych, w wyniku którego następuje wzrost syntezy DNA w megakariocytach, co wpływa na ilość oraz objętości płytek krwi. Cukrzyca prowadzi również do skrócenia czasu przeżycia płytek, a w związku z tym nasilenia procesu trombopoezy i skutkuje zwiększoną produkcją trombopoetyny [239]. Badania prowadzone przez Hekimsoy [240] i Winocour [241] wykazują, że u chorych na cukrzycę liczba płytek krwi jest niższa niż u osób zdrowych. Ponadto płytki krwi u osób z cukrzycą typu 2 szybciej przylegają do śródbłonna naczyniowego i agregują łatwiej niż u osób zdrowych. Insulina jest naturalnym antagonistą nadaktywności płytek krwi, która uwrażliwia płytki krwi na prostacyklinę i wzmacnia śródbłonkowe wytwarzanie tlenku azotu. W związku z tym zmiany w działaniu insuliny w przebiegu cukrzycy powodują zaburzenia aktywności płytek krwi, sprzyjające powikłaniom makronaczyniowym i mikronaczyniowym [242]. Powyższe dane, w powiązaniu z zaobserwowaną w niniejszej pracy zmniejszoną liczbą trombocytów u pacjentów z cukrzycą poddanych chemioterapii, pozwalają na stwierdzenie, że cukrzyca stanowi dodatkowy czynnik ryzyka wystąpienia małopłytkowości w tej grupie chorych.

Powikłania wątrobowe manifestujące się w pierwszej kolejności podwyższeniem poziomu aminotransferaz: asparaginowej i alaninowej, jak również podwyższeniem poziomu bilirubiny w trakcie chemioterapii u pacjentów z cukrzycą mogą stanowić problem ze względu na udowodniony w badaniach klinicznych wpływ cukrzycy na indukcję chorób wątroby [243]. W badaniu własnym potwierdzono statystycznie istotną zależność wpływu chemioterapii na wzrost parametrów wątrobowych, ale w odniesieniu do analizowanego

nowotworu nie zaobserwowano różnicy w hepatotoksycznym wpływie chemioterapii na pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną.

Zgodnie z danymi przedstawianymi w opisach farmakokinetycznych [54, 58], eliminacja nerkowa fluoropirymidyn i oksaliplatyny ma miejsce podczas filtracji kłębuszkowej, co uzasadnia użycie współczynnika przesączania kłębuszkowego zarówno w ocenie wpływu leków na nerki, jak również jako użytecznego parametru przy redukcji dawek cytostatyków. W przeprowadzonej analizie nie zaobserwowano negatywnego wpływu chemioterapii na wartość GFR w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Ma to istotne znaczenie w opisie profilu bezpieczeństwa osób obciążonych cukrzycą, albowiem jednym z przewlekłych powikłań cukrzycy jest nefropatia cukrzycowa, która może wpływać na farmakokinetykę wielu leków. Uzyskany wynik potwierdza wcześniejsze doniesienia o niewielkim wpływie leczenia uzupełniającego raka okrężnicy na wydolność nerek. Nie wykazano niekorzystnego wpływu cukrzycy na zmiany wartości GFR w trakcie leczenia. Co więcej, analiza zmian wskaźnika GFR w poszczególnych cyklach wskazuje, że statystycznie istotnie wyższe wartości wskaźnika GFR cechują grupę badaną.

Neuropatia cukrzycowa może występować u 7–10% diabetyków już na początku choroby, ale może również ujawniać się znacznie później. Jako pierwsze pojawiają się objawy pozytywne, w tym: drętwienie, pieczenie, parestezje, ból. Następnie występują objawy negatywne, czyli pogorszenie czucia, osłabienie odruchów głębokich, niedowład, zanik mięśni. Do innych objawów klinicznych zalicza się: kurcze mięśni, zespół zmęczenia, objawy autonomiczne. Podobny obraz kliniczny daje polineuropatia indukowana chemioterapią, jednakże mechanizm powstawania CIPN jest odmienny. Zbieżność powikłań cukrzycowych z działaniami niepożądanymi chemioterapii pozwala przypuszczać, że u pacjentów obciążonych cukrzycą częstotliwość powikłań pod postacią CIPN będzie wyższa niż w pozostałej grupie chorych. Z drugiej strony uszkodzenie nerwów czuciowych w przebiegu cukrzycy powodujące neuropatię objawia się również zmniejszeniem reakcji na ból i utratą czucia. Stąd można wnioskować, że chemioterapia o dużym potencjale wywoływania CIPN u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą paradoksalnie może zmniejszać objawy. Przeprowadzona analiza pacjentów wykazała różnice w częstotliwości występowania CIPN. Badanie własne potwierdziło dane literaturowe [112], że CIPN dotyczy głównie pacjentów leczonych schematami zawierającymi oksaliplatynę. Analiza płci pacjentów wykazała, że kobiety są bardziej narażone na wystąpienie polineuropatii. Analizując wpływ cukrzycy

wykazano wyższą częstość występowania objawów polineuropatii w grupie badanej w odniesieniu do grupy kontrolnej (25% vs 20%). CIPN, o ile występowały, wśród osób ze współistniejącą cukrzycą zgłaszane były wcześniej. Omawiane różnice nie były istotne statystycznie. W związku z różnym nasileniem polineuropatii, zgodnie z zaproponowaną klasyfikacją, wykazano, że w grupie badanej częściej dochodzi do wystąpienia polineuropatii o większym nasileniu (stopień 4: 61,54% vs 30% odpowiednio: grupa badana i grupa kontrolna).

W leczeniu wspomagającym przy chemioterapii uzupełniającej raka okrężnicy wykorzystywane są leki z grupy glikokortykosteroidów ze względu na ich potencjał antyemetogeny, przeciwzapalny, oraz ze względu na wpływ GKS na ilość trombocytów we krwi. W praktyce wykorzystywane są głównie: deksametazon, hydrokortyzon i prednizon, odpowiednio we wskazaniach: przeciwwymiotnie, przeciwuczuleniowo, małopłytkowość wtórna. Mechanizm antyemetogennego działania deksametazonu nie został do końca wyjaśniony. Część źródeł podaje, że głównym mechanizmem działania leku jest aktywacja receptorów kortykosteroidowych w jądrze pasma samotnego [244]. Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne pod postacią świądu, pokrzywki, duszności, aż do pełnoobjawowego wstrząsu są działaniem niepożądanym związanym głównie z podaniem oksaliplatyny [245]. Leczeniem z wyboru w takim przypadku jest stosowanie między innymi GKS. Zastosowanie GKS w małopłytkowości wynika z blokowania niszczenia opłaszczonych przeciwciałami trombocytów, a także z bezpośredniego wpływu na ściany naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem objawów skazy krwotocznej. Jednym z działań niepożądanych GKS jest wywoływanie efektu diabetogennego [179, 180], który w populacji osób obciążonych cukrzycą stanowić może istotny problem kliniczny. W niniejszym badaniu przeprowadzono analizę ilości stosowanych GKS podczas chemioterapii celem wykazania potencjalnych różnic w grupie badanej. Celem ujednoczenia uzyskanych wyników zastosowano przelicznik dawek poszczególnych GKS na dawki ekwiwalentne [246]. Wykazano, że wśród pacjentów obciążonych cukrzycą średnia ilość zleconych GKS jest mniejsza, różnica jednak nie była istotna statystycznie (średnia ilość w mg: 93,37 vs 132,4, odpowiednio: grupa badana vs grupa kontrolna, $p=0,098$). Uzyskany wynik potwierdza zalecenia ograniczania dawek GKS u diabetyków, dla których powikłania po sterydoterapii mogą mieć istotny wpływ na leczenie cukrzycy.

Działania niepożądane zgłaszane podczas przyjęcia pacjenta do szpitala na kolejne cykle chemioterapii częściej występują w grupie pacjentów ze współistniejącą cukrzycą, ponadto zgłaszane są zwykle na wcześniejszych etapach leczenia systemowego. Do takich zgłaszanych działań niepożądanych zaliczyć można między innymi osłabienie, biegunki, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, wyżki ciśnienia tętniczego. Powyższe powikłania nie stanowiły jednak istotnego czynnika wpływającego na zmianę decyzji terapeutycznych, a ich leczenie, o ile zostało wdrożone, miało charakter objawowy.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że cukrzyca typu II w wywiadzie stanowi istotny czynnik wpływający na profil bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka okrężnicy. W związku z powyższym, w toku badania postawiono hipotezę dotyczącą wieloprzyczynowości różnic w profilu bezpieczeństwa analizowanej grupy pacjentów i potencjalnej możliwości swoistego synergizmu różnych czynników na profil bezpieczeństwa leczenia systemowego. Tym samym podjęto próbę wykorzystania metody zbiorów przybliżonych do analizy uzyskanych danych. Teoria zbiorów przybliżonych znalazła wcześniej szerokie zastosowanie w medycynie, w tym onkologii, jako metoda pozwalająca na rozwiązywanie problemów decyzyjnych z wieloma konfliktowymi kryteriami, przy uwzględnieniu możliwych niedoskonałości informacji, takich jak niepewność, niedokładność, niespójność i niekompletność [232]. Metoda ta pozwala na sformułowanie reguł decyzyjnych wiążących różne atrybuty warunkowe, których równoległe spełnienie koreluje z wystąpieniem atrybutu decyzyjnego. Głównym obszarem zastosowania metody jest analiza danych w procesie wspomaganie decyzji. W niniejszej pracy podjęto próbę wykorzystania metody do analizy przyczynowo-skutkowej w ocenie bezpieczeństwa farmakoterapii. W przeprowadzonej analizie wygenerowane reguły decyzyjne przedstawiają najważniejsze zależności między opisem chorych, a poziomem realizacji zamierzonych celów leczenia. Reguły decyzyjne są skróconą formą systemu informacyjnego, z którego usunięto wszelkie informacje nadmiarowe zaciemniające obraz tych zależności. Wiedza o pacjentach ujęta w systemie informacyjnym została zredukowana do reguł decyzyjnych, które stanowią najistotniejszą jej reprezentację.

W niezależnie przeprowadzonych analizach, dla pięciu klasyfikacji, uzyskano łącznie 63 reguły decyzyjne o różnym poziomie wsparcia. W dalszej części analizy uwzględnione zostały reguły silne, o poziomie wsparcia wyższym niż 10.

Część wygenerowanych reguł potwierdza wcześniejsze obserwacje [129, 247], że leczenie pacjentów mniej obciążonych (mniejsza liczba chorób współistniejących, wskaźnik BMI poniżej 25, wiek do 70 roku życia) przebiega częściej bez komplikacji, co w odniesieniu do zdefiniowanych reguł decyzyjnych oznacza, że pacjenci otrzymują większą sumaryczną dawkę cytostatyków i rzadziej dochodzi do zmiany schematu chemioterapii w trakcie leczenia (np. reguła 8 dla klasyfikacji: procent realizacji dawki fluoropirymidyny, reguła 2 dla klasyfikacji: różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli chemioterapii).

Wśród uzyskanych w badaniu reguł znajdują się również takie, które wskazują na oczywiste zależności między atrybutem warunkowym (zwykle jednym), a wynikającym z niego atrybutem decyzyjnym. Przykładem może być wygenerowana dla klasyfikacji Q (Zmiana schematu w trakcie leczenia, Tab. 63) reguła 3, która brzmi: Jeżeli pacjent jest leczony schematem nie zawierającym oksaliplatyny, to nie następuje u niego zmiana schematu chemioterapii w trakcie leczenia. Powyższa zależność potwierdza jedną z ogólnych zasad leczenia uzupełniającego, która mówi, że wybór schematu chemioterapii opartej wyłącznie na fluoropirymidynie należy kontynuować do końca, a u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia z dodatkiem oksaliplatyny istnieje możliwość zmiany schematu chemioterapii, o ile zaistnieją ku temu przesłanki kliniczne. W grupie pacjentów początkowo kwalifikowanych do leczenia schematem zawierającym oksaliplatynę spodziewać się można ewentualnej zmiany schematu chemioterapii, dla pacjentów leczonych wyłącznie fluoropirymidyną taka sytuacja nigdy nie zajdzie. Tym samym można uznać, że wygenerowane w badaniu reguły potwierdzające tego typu zależności świadczą o wiarygodności uzyskanych danych.

Dla weryfikacji postawionych w toku badania hipotez najważniejsze wydają się reguły związane z obecnością atrybutu warunkowego, jakim jest obecność (lub brak) cukrzycy typu II w wywiadzie.

Na podstawie przeprowadzonej analizy i wyboru reguł o poziomie wsparcia (*support*) równym i wyższym 10, otrzymano łącznie 6 reguł, które uwzględniają atrybut warunkowy C (obecność cukrzycy typu II). Najwyższy poziom wsparcia (*support* 23) uzyskano dla reguły 10. z klasyfikacji: cykl zmiany chemioterapii: Pacjent nie obciążony cukrzycą, którego leczenie nie jest powikłane małopłytkowością G1a, zwykle nie ma zmiany schematu chemioterapii w trakcie leczenia, a jeżeli zmiana następuje, dzieje się to najwcześniej od cyklu 5. Podobne wnioski, wiążące nie tylko małopłytkowość G1a, ale również neutropenię G4 jako powikłanie

leczenia, płyną z kolejnych wygenerowanych reguł dla klasyfikacji: cykl zmiany chemioterapii (reguła 7 i 8) i dla klasyfikacji: zmiana schematu w trakcie leczenia (reguła 3). Jedna z reguł (reguła 6 dla klasyfikacji: cykl zmiany chemioterapii) wiąże ponadto płęć męską, obciążenie chorobami współistniejącymi innymi niż cukrzyca i brak powikłań związanych z małopłytkowością G1a w trakcie leczenia z tym, że pacjent spełniający te kryteria ma niewielkie ryzyko zmiany schematu chemioterapii w trakcie leczenia, a jeżeli zmiana następuje, to nie wcześniej niż od cyklu 9.

Interesujące wnioski płyną z reguł wygenerowanych dla klasyfikacji: procent realizacji dawki oksaliplatyny. Dla tej klasyfikacji otrzymano dwie reguły decyzyjne zawierające atrybut warunkowy: obecność cukrzycy typu II w wywiadzie (reguła 14 i 17). Pierwsza reguła wskazuje, że pacjent obciążony cukrzycą, którego leczenie powikłane jest neutropenią G3/G4 otrzyma co najmniej 50% założonej dawki oksaliplatyny w całym okresie leczenia. Druga reguła mówi, że jeżeli pacjentem jest kobieta obciążona cukrzycą typu II, której leczenie powikłane jest neutropenią G1/G2 również otrzyma co najmniej 50% założonej dawki oksaliplatyny w całym okresie leczenia. Reguły te nie do końca pokrywają się z danymi uzyskanymi w badaniu statystycznym, jak również nie potwierdzają danych literaturowych. Na podstawie obserwacji własnych, jak również zgodnie z wytycznymi leczenia uzupełniającego raka jelita grubego, jedną z pierwszych interwencji w przypadku powikłań hematologicznych u pacjentów leczonych schematami zawierającymi oksaliplatynę, jest właśnie redukcja dawki tego leku, a w dalszej kolejności zmiana chemioterapii na schemat nie zawierający oksaliplatyny. Uzyskane reguły sugerowałyby niejako odwrotną zależność. Prawdopodobnie przyczyną tego jest fakt, że wśród obiektów poddanych badaniu jedynie 65 obiektów (63,73% całej populacji) leczonych było schematem zawierającym oksaliplatynę, a rozpiętość klasy w klasyfikacjach dla omawianego atrybutu decyzyjnego (procent realizacji dawki oksaliplatyny) jest znacząca. Omawiane reguły osiągają poziom wsparcia odpowiednio: 14 i 12 obiektów.

W przedstawionych regułach decyzyjnych obok atrybutu: obecność cukrzycy typu II znalazły się następujące atrybuty warunkowe:

- płęć,
- liczba chorób współistniejących,
- neutropenia (G1/G2 oraz G3/G4),
- małopłytkowość G1a.

Analiza danych nie wykazała korelacji obecności cukrzycy typu II z następującymi atrybutami: wiek w dniu operacji, Zubrod, zaawansowanie kliniczne wg UICC, BMI, schemat leczenia, małopłytkowość G1b, polineuropatia.

Dla dwóch klasyfikacji: różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli chemioterapii oraz procent realizacji dawki fluoropirymidyny, nie zaobserwowano zależności wynikających z wpływu cukrzycy. Dla trzech pozostałych (procent realizacji dawki oksaliplatyny, zmiana schematu w trakcie leczenia, cykl zmiany chemioterapii) analiza wykazała istnienie zależności wiążących współistnienie cukrzycy z innymi czynnikami.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że cukrzyca stanowi jeden z czynników mających wpływ na: procent realizacji dawki oksaliplatyny, na zmianę schematu w trakcie leczenia oraz na cykl zmiany chemioterapii. Najczęściej korelującym z atrybutem obecność (lub brak) cukrzycy typu II jest atrybut: liczba chorób współistniejących (jako atrybut opisujący stan pacjenta) oraz małopłytkowość (jako atrybut opisujący działania niepożądane leczenia). Analiza wykazała, że pacjenci obciążeni dużą liczbą chorób współistniejących, wśród których nie ma cukrzycy, rzadziej mają zmieniany schemat leczenia. Uzyskana reguła może wynikać z tego, że pacjenci obciążeni wielochorobowością od samego początku leczenia kwalifikowani są do mniej obciążającej chemioterapii (opartej wyłącznie na fluoropirymidynie, bez oksaliplatyny). Tym samym w tej grupie pacjentów nie będzie dochodziło do zmiany leczenia, nie będzie też możliwe określenie, od którego cyklu nastąpiła zmiana. Drugim z wymienionych czynników jest małopłytkowość. Atrybut ten, rozbity na potrzeby analizy na małopłytkowość w stopniu G1a (liczba płytek krwi mieści się w zakresie 100.000 – 130.000/mm³) i G1b (liczba płytek krwi mieści się w zakresie 75.000 – 100.000/mm³) wystąpił w 4 z 6 reguł decyzyjnych. Niezależnie od rodzaju reguły (*at least, at most*), uzyskana korelacja zawsze wiązała brak cukrzycy w wywiadzie i brak powikłania leczenia małopłytkowością w stopniu G1a z wyższym stopniem realizacji zaplanowanej liczby cykli chemioterapii.

Wyników uzyskanych z obu metod (analizy statystycznej i analizy metodą zbiorów przybliżonych) nie można uznać za jednoznacznie zbieżne. W analizie statystycznej czynnikiem różnicującym grupę badaną od grupy kontrolnej była obecność cukrzycy typu II w wywiadzie, w analizie metodą zbiorów przybliżonych czynnik ten uwzględniony został jako jeden z atrybutów warunkowych opisujących pacjenta. Taki sposób konstrukcji całego badania miał na celu uniezależnienie wyników i umożliwienie późniejszego porównania

uzyskanych wyników w sposób możliwie obiektywny. Analiza metodą zbiorów przybliżonych najsilniej (*support* 23) związała obecność cukrzycy w wywiadzie i małopłytkowości G1a (powikłanie leczenia) jako czynników decydujących o konieczności zmiany schematu leczenia i wpływających na wcześniejsze podjęcie decyzji o zmianie schematu chemioterapii z bardziej agresywnego (oparte na połączeniu fluoropirymidyny z oksaliplatyną) na mniej obciążające (bez oksaliplatyny). W toku leczenia uzupełniającego każdorazowe podanie kolejnego cyklu jest poprzedzone badaniami kwalifikującymi, którego elementem są badania krwi. Małopłytkowość jest jednym z czynników, który ma wpływ na ograniczenie intensywności leczenia. Wyniki uzyskane z obu metod pozwalają na stwierdzenie, że dla pacjentów ze współistniejącą cukrzycą czynnik ten ma szczególnie istotne znaczenie.

Uzyskane w toku badania wyniki pozwalają na stwierdzenie, że cel pracy został osiągnięty. Jednakże krytyczna ocena uzyskanych wyników musi uwzględniać ograniczenia badania, do których należą: retrospektywny charakter badania, stosunkowo mała populacja badana (mimo prowadzenia badania w jednym z najważniejszych ośrodków onkologicznych w Polsce, w populacji pacjentów leczonych przez okres niemal 7 lat), brak pełnego wywiadu dotyczącego działań niepożądanych, brak wyczerpujących danych dotyczących stopnia nasilenia niektórych opisywanych działań niepożądanych, jak również brak szczegółowych danych dotyczących cukrzycy (np. czas trwania, sposób leczenia, powikłania).

Przeprowadzone badanie uznać można za rozbudowany pierwszy etap badania mającego na celu optymalizację leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u osób ze współistniejącą cukrzycą typu II. Aby mówić o potencjalnym wykorzystaniu uzyskanych danych należałoby poszerzyć badanie o ocenę jego skuteczności, albowiem dopiero ocena profilu skuteczności i bezpieczeństwa pozwoliłaby na sformułowanie praktycznych wniosków dla klinicystów, którzy na ich podstawie podejmowałiby decyzje terapeutyczne w omawianym zakresie. Niemniej badanie postawiło ważne pytania dotyczące bezpieczeństwa osób z cukrzycą w wywiadzie, którzy poddani zostają chemioterapii i stanowić może impuls do dalszych poszukiwań odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób prowadzić leczenie uzupełniające raka okrężnicy u osób ze współistniejącą cukrzycą typu II.

10. Wnioski

1. Pacjenci obciążeni cukrzycą częściej kończą leczenie nie osiągając zaplanowanego etapu i otrzymują mniejszą sumaryczną dawkę/ilość leków przeciwnowotworowych w porównaniu do pacjentów nie obciążonych cukrzycą.
2. W grupie pacjentów z cukrzycą wykazano częstsze występowanie działań niepożądanych skutkujące koniecznością zmian schematów leczenia i/lub przerwaniem chemioterapii.
3. Cukrzyca jest czynnikiem nasilającym występowanie małopłytkowości, jako powikłania hematologicznego chemioterapii uzupełniającej raka okrężnicy.
4. Polineuropatia występuje częściej i jest bardziej nasilona w grupie pacjentów ze współistniejącą cukrzycą.
5. Wybór schematu oparty na oksaliplatynie u osób obciążonych cukrzycą wydaje się być czynnikiem dodatkowo zwiększającym prawdopodobieństwo występowania powikłań u pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu w przebiegu raka okrężnicy.
6. Badanie metodą zbiorów przybliżonych oceny profilu bezpieczeństwa farmakoterapii może być źródłem wartościowych danych, które nie zawsze jednoznacznie korelują z wynikami uzyskanymi metodami statystycznymi.

11. Streszczenie

Okrężnica to miejsce, w którym najczęściej umiejscawia się rak jelita grubego, a dane epidemiologiczne dowodzą, że ta jednostka chorobowa stanowi rosnący problem współczesnej medycyny. Sposób leczenia zależy od wielu czynników i wynika głównie ze stopnia zaawansowania choroby. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego jest wiek powyżej 40. roku życia. Czynnikiem ten powoduje, że rak jelita grubego często współistnieje z innymi chorobami, w tym cukrzycą. Zmiany ogólnoustrojowe spowodowane cukrzycą nie tylko wpływają na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia raka jelita grubego, ale prawdopodobnie również rzutują na przebieg kliniczny choroby nowotworowej mając tym samym wpływ na profil skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonego leczenia.

Celem badań własnych była ocena profilu bezpieczeństwa pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu II, poddanych chemioterapii uzupełniającej z powodu raka okrężnicy i tym samym próba odpowiedzi na pytanie, czy współistnienie cukrzycy powinno stanowić czynnik wpływający na wybór strategii leczenia po operacji.

Materiał i metody

Badaną populację stanowiło ogółem 102 pacjentów poddanych uzupełniającej chemioterapii z powodu raka okrężnicy. Badana populacja została podzielona na dwie grupy. Pierwszą stanowiła grupa badana, złożona z 52 pacjentów, druga to grupa kontrolna, składająca się z 50 osób. Jako kryterium podziału przyjęto obecność cukrzycy typu II w wywiadzie. Retrospektywny zbiór danych klinicznych w czasie od zabiegu operacyjnego do zakończenia uzupełniającej chemioterapii obejmował między innymi dane dotyczące operacji, stopień zaawansowania wg TNM, wyniki badań laboratoryjnych, stan sprawności wg skali Zubroda, wybrany schemat leczenia, procent podanych dawek leków w odniesieniu do dawek maksymalnych wynikających z przyjętego schematu, a od kolejnych cykli również zgłoszone działania niepożądane, ewentualne przyczyny opóźnienia podaży kolejnych cykli. Etap drugi polegał na ocenie statystycznej uzyskanych wyników. Trzecim etapem badania była analiza danych metodą zbiorów przybliżonych.

Wyniki

Liczba cykli chemioterapii u pacjentów obciążonych cukrzycą była istotnie mniejsza od liczby cykli chemioterapii pacjentów nie obciążonych cukrzycą, czyli pacjenci obciążeni cukrzycą statystycznie istotnie częściej kończyli leczenie przed zaplanowanym czasem, albo interwały między poszczególnymi cyklami tak się wydłużyły, że w planowanym okresie sześciu miesięcy nie udało się zrealizować pierwotnie zaplanowanego planu leczenia.

W grupie badanej procent realizacji dawki zarówno fluoropirymidyn, jak również oksaliplatyny był niższy, a analizowana różnica dla fluoropirymidyn osiągnęła poziom istotności statystycznej. Oceniając wpływ chemioterapii na toksyczność hematologiczną w badaniu wykazano, że cukrzyca stanowi niezależny predyktor szansy małopłytkowości. Powyższej zależności nie dowiedziono dla ryzyka wystąpienia neutropenii, ani anemii.

Powikłanie pod postacią polineuropatii dotyczyło głównie pacjentów leczonych schematami zawierającymi oksaliplatynę, a analiza płci wykazała, że kobiety są bardziej narażone na wystąpienie polineuropatii. Analiza wpływu cukrzycy wykazała wyższą częstość występowania objawów polineuropatii w grupie badanej w odniesieniu do grupy kontrolnej. CIPN, o ile występowały, wśród osób ze współistniejącą cukrzycą zgłaszane były wcześniej. Wykazano ponadto, że w grupie badanej częściej dochodzi do wystąpienia polineuropatii o większym nasileniu.

Badanie wykazało, że metoda analizy zbiorów przybliżonych wykorzystana do oceny profilu bezpieczeństwa farmakoterapii może być źródłem wartościowych danych, które nie zawsze jednoznacznie korelują z wynikami uzyskanymi metodami statystycznymi. Analiza niestatystyczna podkreśliła istotne znaczenie małopłytkowości jako czynnika mającego znaczenie w profilu bezpieczeństwa pacjentów obciążonych cukrzycą w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy.

Wnioski

1. Pacjenci obciążeni cukrzycą częściej kończą leczenie nie osiągając zaplanowanego etapu i otrzymują mniejszą sumaryczną dawkę/ilość leków przeciwnowotworowych w porównaniu do pacjentów nie obciążonych cukrzycą.
2. W grupie pacjentów z cukrzycą wykazano częstsze występowanie działań niepożądanych skutkujące koniecznością zmian schematów leczenia i/lub przerwaniem chemioterapii.

3. Cukrzyca jest czynnikiem nasilającym występowanie małopłytkowości, jako powikłania hematologicznego chemioterapii uzupełniającej raka okrężnicy.
4. Polineuropatia występuje częściej i jest bardziej nasiloną w grupie pacjentów ze współistniejącą cukrzycą.
5. Wybór schematu oparty na oksaliplatinie u osób obciążonych cukrzycą wydaje się być czynnikiem dodatkowo zwiększającym prawdopodobieństwo występowania powikłań u pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu w przebiegu raka okrężnicy.
6. Badanie metodą zbiorów przybliżonych oceny profilu bezpieczeństwa farmakoterapii może być źródłem wartościowych danych, które nie zawsze jednoznacznie korelują z wynikami uzyskanymi metodami statystycznymi.

Słowa kluczowe: bezpieczeństwo farmakoterapii, rak okrężnicy, leczenie uzupełniające, cukrzyca.

12. Abstract

The colon is the part of digestive tract where cancer is most often located. Epidemiological data prove that this disease is a growing problem of modern medicine. The method of treatment depends on many factors and results mainly from the stage of the disease. The most important risk factor for colorectal cancer is age over 40. This factor causes that colorectal cancer often coexists with other diseases, including diabetes. Systemic changes caused by diabetes not only increase the likelihood of colorectal cancer, but also probably affect the clinical course of cancer, thus affecting the efficacy and safety profile of the treatment.

The aim of research was to assess the safety profile of patients with type II diabetes mellitus who underwent adjuvant chemotherapy for colon cancer, and thus tried to answer the question whether diabetes coexistence should be a factor influencing the choice of treatment strategy after surgery.

Material and methods

The study population consisted of a total of 102 patients undergoing adjuvant chemotherapy for colon cancer. The study population was divided into two groups. The first was the study group, consisting of 52 patients, the second was the control group, consisting of 50 people. Type II diabetes was the criterion of division. The study covered the time from surgery to the end of adjuvant treatment and was based on a retrospective collection of patient data. The data included: type of surgery, stage of advancement according to TNM, results of laboratory tests, performance status according to the Zubrod scale, selected treatment regimen, percentage of drug doses administered in relation to maximum doses, side effects and reasons for delaying the supply of subsequent cycles. The second part of the study was the statistical analysis of the obtained data. The third part of the study was the rough set analysis.

Results

The number of chemotherapy cycles in diabetic patients was significantly lower than the number of chemotherapy cycles in non-diabetic patients. Patients with diabetes statistically significantly more often terminated treatment before the planned time, or the

intervals between individual cycles were so extended that within the planned six-month period it was not possible to implement the originally planned treatment plan.

In the study group, the percentage of dose compliance for both fluoropyrimidines and oxaliplatin was lower, and the analyzed difference for fluoropyrimidines reached the level of statistical significance. Assessing the effect of chemotherapy on haematological toxicity, the study showed that diabetes is an independent predictor of the chance of thrombocytopenia. This relationship has not been proven for the risk of neutropenia or anemia.

The polyneuropathy complication mainly concerned patients treated with oxaliplatin-containing regimens, and gender analysis showed that women are at higher risk of developing polyneuropathy. The analysis of the impact of diabetes showed a higher incidence of polyneuropathy symptoms in the study group compared to the control group. CIPN, if present, was reported earlier among people with concomitant diabetes. It was also shown that polyneuropathy is more common in the study group of greater intensity.

The study showed that the method of rough set analysis used to assess the safety profile of pharmacotherapy can be a source of valuable data, which do not always clearly correlate with the results obtained using statistical methods. Non-statistical analysis highlighted the importance of thrombocytopenia as a factor in the safety profile of diabetic patients in the adjuvant treatment of colon cancer.

Conclusions

1. Diabetic patients more often end treatment without reaching the planned stage and receive a lower total dose of anticancer drugs compared to non-diabetic patients.
2. In the group of diabetic patients, the occurrence of side effects was more frequent, resulting in the need to change treatment regimens and/or to discontinue chemotherapy.
3. Diabetes is a factor intensifying the occurrence of thrombocytopenia as a haematological complication of adjuvant chemotherapy for colon cancer.
4. Polyneuropathy occurs more frequently and is more severe in the group of patients with concomitant diabetes.

5. The choice of an oxaliplatin-based regimen in patients with diabetes seems to be a factor that additionally increases the likelihood of complications in patients undergoing adjuvant treatment in the course of colon cancer.
6. Rough set analysis of the assessment of the pharmacotherapy safety profile may be a source of valuable data, which are not always unambiguously correlated with the results obtained using statistical methods.

Key words: pharmacovigilance, colon cancer, adjuvant chemotherapy, diabetes.

BIBLIOGRAFIA

1. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K. i wsp.; Onkologia kliniczna, Via Medica, wyd. III, Gdańsk; **2015**.
2. Deptała A., Wojtukiewicz MZ.; Rak jelita grubego, Termedia, wyd. II uaktualnione, Poznań; **2018**.
3. Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I. i wsp.; Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, **2022**.
4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. i wsp.; Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* **2018**;68(6):394-424.
5. Sawicki T., Ruszkowska M., Danielewicz, A. i wsp.; A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers.* **2021**;13(9):2025.
6. Baidoun F., Elshiwiy K., Elkeraie, Y. i wsp.; Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes. *Curr Drug Targets.* **2021**;22(9):998-1009.
7. González N., Prieto I., Del Puerto-Nevado L. i wsp.; Diabetes Cancer Connect Consortium. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. *Oncotarget.* **2017**;8(11):18456-85.
8. Rawla P., Sunkara T., Barsouk A.; Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* **2019**;14(2):89.
9. Gandomani HS., Aghajani M., Mohammadian-Hafshejani A. i wsp.; Colorectal cancer in the world: incidence, mortality and risk factors. *Biomed Res Ther.* **2017**;4(10):1656-75.
10. Jahani-Sherafat S., Alebouyeh M., Moghim S. i wsp.; Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* **2018**;11(2):101.
11. Park CH., Eun CS., Han DS.; Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer. *Intest Res.* **2018**;16(3):338.
12. Low EE., Demb J., Liu L. i wsp.; Risk factors for early-onset colorectal cancer. *Gastroenterol.* **2020**;159(2):492-501.

13. Marlicz W., Łoniewski I.; Mikroflora jelitowa a otyłość i rak jelita grubego. *Gastroenterol Klin Post Stand.* **2012**;4(2):69-78.
14. Fong W., Li Q., Yu, J.; Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene.* **2020**;39(26);4925-43.
15. Potemski P., Polkowski W.; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, ViaMedica, Gdańsk; **2019.** ss. 105-206.
16. Harada S., Morlote D.; Molecular pathology of colorectal cancer. *Adv Anat Pathol.* **2020**;27(1): 20-6.
17. Weisenberg E.; Pathologic TNM staging of colorectal carcinoma (AJCC 8th edition). **2023** <http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorstaging8ed.html>, dostęp 03.02.2023
18. Deijen CL., Vasmel JE., de Lange-de Klerk ES. i wsp.; Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc.* **2017**;31(6):2607-15.
19. Kitano S., Inomata M., Mizusawa, J. i wsp.; Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* **2017**;2(4):261-8.
20. Kong M., Chen H., Shan, K. i wsp.; Comparison of survival among adults with rectal cancer who have undergone laparoscopic vs open surgery: a meta-analysis. *JAMA net open.* **2022**;5(5):e2210861.
21. Lorenzon L., Biondi A., Carus T. i wsp.; Achieving high quality standards in laparoscopic colon resection for cancer: A Delphi consensus-based position paper. *Eur J Surg Oncol.* **2018**;44(4):469-83.
22. Brouwer NPM., Huguen N., Nagtegaal ID.; More extensive lymphadenectomy in colon cancer; how far are we willing to go for a biomarker?. *Tech Coloproctol.* **2020**;24:761-4.
23. Vogel JD., Eskicioglu C., Weiser MR. i wsp.; The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the treatment of colon cancer. *Dis Colon Rectum.* **2017**;60(10):999-1017.
24. Greco M., Capretti G., Beretta L. i wsp.; Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* **2014**;38(6):1531-41.

25. Liska D., Stocchi L., Karagkounis G. i wsp.; Incidence, patterns, and predictors of locoregional recurrence in colon cancer. *Ann Surg Oncol.* **2017**;24(4):1093-9.
26. Osterman E., Glimelius B.; Recurrence risk after up-to-date colon cancer staging, surgery, and pathology: analysis of the entire Swedish population. *Dis Colon Rectum.* **2018**;61(9):1016-25.
27. Benson AB., Venook AP., Al-Hawary MM. i wsp.; NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* **2018**;16(4):359-69.
28. Wysocki PJ.; Postęp w zakresie leczenia systemowego raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja.* **2020**;7:1795.
29. Deptała A.; Should patients with stage II colon cancer be treated with adjuvant chemotherapy?. *NOWOTWORY J Oncol.* **2017**;67:380-44.
30. Taieb J., Gallois C.; Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Cancers.* **2020**;12(9):2679.
31. Jaskóła K., Nowacki MP.; Adjuvant chemotherapy in colon cancer Borgis. *Nowa Medycyna.* 1999;4:23-7.
32. Moertel CG., Fleming TR., Macdonald JS. i wsp.; Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* **1990**;8;322(6):352-8.
33. Chou JF., Row D., Gonen M. i wsp.; Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study. *Cancer.* **2010**;116(11):2560–70.
34. Labianca R., Marsoni S., Pancera G. i wsp.; Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet.* **1995**;345(8955):939-44.
35. Wolmark N., Rockette H., Mamounas E., i wsp.; Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol.* **1999**;17(11):3553-9.
36. Pouya FD., Rasmi Y., Camci IY., i wsp.; Performance of capecitabine in novel combination therapies in colorectal cancer. *J Chemother.* **2021**;33(6):375-89.
37. Okamoto K., Nozawa H., Emoto S. i wsp.; Adjuvant Capecitabine and Oxaliplatin for Elderly Patients with Colorectal Cancer. *Oncology.* **2022**;100(11):576-82.

38. André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. i wsp.; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* **2004**;3;350(23):2343-51.
39. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* **1995**;15;345(8955):939-44.
40. 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**;15;22(10):1797-806.
41. Stec R.; Should adjuvant therapy be used in patients with colorectal cancer in pathological stage II?. *NOWOTWORY J Oncol.* **2017**;67:375-9.
42. Gao P., Huang XZ., Song YX. i wsp.; Impact of timing of adjuvant chemotherapy on survival in stage III colon cancer: a population-based study. *BMC cancer.* **2018**;18(1):1-15.
43. Grothey A., Sobrero AF., Shields AF. i wsp.; Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Eng J Med.* **2018**;378(13):1177-88.
44. André T., Vernerey D., Mineur L. i wsp.; Three versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer: disease-free survival results from a randomized, open-label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, phase III trial. *J Clin Oncol.* **2018**;36(15):1469-77.
45. Lieu C., Kennedy EB., Bergsland E. i wsp.; Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage III colon cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* **2019**;37(16):1436-47.
46. Kannarkatt J., Joseph J., Kurniali PC. i wsp.; Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: a clinical dilemma. *J Oncol Pract.* **2017**;13(4):233-41.
47. Meyers BM., Cosby R., Quereshy F. i wsp.; Adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer following complete resection: a cancer care ontario systematic review. *Clin Oncol.* **2017**;29(7):459-65.
48. Sun B.L; Current microsatellite instability testing in management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* **2021**;20(1):12-20.

49. Kawamura H., Morishima T., Sato A. i wsp.; Effect of adjuvant chemotherapy on survival benefit in stage III colon cancer patients stratified by age: a Japanese real-world cohort study. *BMC Cancer* **2020**;20:19.
50. Jessup JM., Stewart A., Greene FL. i wsp.; Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *Jama*, **2005**;294(21):2703-11.
51. Glimelius B., Osterman E.; Adjuvant Chemotherapy in Elderly Colorectal Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. **2020**;14;12(8):2289.
52. Dushinsky R., Plevan E., Heidelberger C.; The synthesis of 5-fluoropyrimidines. *J Am Chem Soc*. **1957**;79:4559-60.
53. www.who.int/publications/i/item/eml-20 , **2021**, dostęp 18.01.2023.
54. Walko CM., Lindley C.; Capecitabine: a review. *Clin Ther*. **2005**;27(1):23-44.
55. www.rejestrzymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9321/characteristic&cd=1&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&client=firefox-b-d, **2022**, dostęp 28.02.2023.
56. Schneider JJ., Galettis P., Martin JH.; Overcoming barriers to implementing precision dosing with 5-fluorouracil and capecitabine. *Br J Clin Pharmacol*. **2021**;7(2):317-25.
57. Entezar-Almahdi E., Mohammadi-Samani, S., Tayebi, L., i wsp.; Recent advances in designing 5-fluorouracil delivery systems: a stepping stone in the safe treatment of colorectal cancer. *Int J Nanomed*. **2020**:5445-5458.
58. Sethy C., Kundu CN.; 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. *Biomed Pharmacother*. **2021**;137:111285.
59. Palmirotta R., Lovero D., Delacour H. i wsp.; Rare Dihydropyrimidine Dehydrogenase Variants and Toxicity by Flurorpyrimidines: A Case Report. *Front Oncol*. **2019**;9;139.
60. Pallet N., Hamdane S., Garinet S. i wsp.; A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Cancer*. **2020**;123(5):811-8.
61. Falvella FS., Cheli S., Martinetti A. i wsp.; DPD and UGT1A1 deficiency in colorectal cancer patients receiving triplet chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan. *Br J Clin Pharmacol*. **2015**;80(3):581-8.

62. Winqvist, LE., Sanatani M., Kim, RB. i wsp.; Near Miss or Standard of Care? DPYD Screening for Cancer Patients Receiving Fluorouracil. *Curr Oncol.* **2021**;28(1):94-7.
63. García-Alfonso P., Muñoz Martín AJ., Ortega Morán L. i wsp.; Oral drugs in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol.* **2021**;13:1-16.
64. Lee JJ., Beumer JH., Chu E.; Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol.* **2016**;78(3):447-64.
65. Beumer JH., Chu E., Allegra C. i wsp.; Therapeutic drug monitoring in oncology: international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology recommendations for 5-fluorouracil therapy. *Clin Pharmacol Ther.* **2019**;105(3):598-613.
66. Mindt S., Aida S., Merx K. i wsp.; Therapeutic drug monitoring (TDM) of 5-fluorouracil (5-FU): new preanalytic aspects. *Clin Chem Lab Med.* **2019**;57(7):1012-16.
67. Sara JD., Kaur J., Khodadadi R., i wsp.; 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol.* **2018**;10:1-18.
68. Zhang DY., Shen XZ., Wang, JY. i wsp.; Preparation of chitosan-polyaspartic acid-5-fluorouracil nanoparticles and its anti-carcinoma effect on tumor growth in nude mice. *World J Gastroenterol.* **2008**;14(22):3554-62.
69. Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J. i wsp.; Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* **2001**;19(21):4097-106.
70. Hoff PM., Ansari R., Batist G. i wsp.; Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* **2001**;19(8):2282-92.
71. Cassidy J., Clarke S., Díaz-Rubio E. i wsp.; Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* **2008**;26(12):2006-12.
72. Wu, Z., Deng, Y.; Capecitabine versus continuous infusion fluorouracil for the treatment of advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Curr Treat Options Oncol.* **2018**;19(12):1-22.
73. http://chpl.com.pl/data_files/Capecitabine_sandoz.pdf, **2023**, dostęp 08.02.2023.

74. Graham MA., Lockwood GF., Greenslade D. i wsp.; Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res.* **2000**;6(4):1205-18.
75. Nagourney RA., Evans S., Tran PH., i wsp.; Colorectal cancer cells from patients treated with FOLFOX or CAPOX are resistant to oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol.* **2021**;47(4):738-42.
76. http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-18_Oxaliplatin_Teva_CON_SPC_2013.02.01.pdf **2013** dostęp 30.03.2021.
77. Yothers G., O'Connell MJ., Allegra CJ. i wsp.; Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* **2011**;29(28):3768.
78. Teixeira L., Hickish T., Tournigand C. i wsp.; Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors. 10th ASCO Annual Meeting, Chicago, 4-8 June 2010. Abstract 3524.
79. Modest DP., Pant S., Sartore-Bianchi A.; Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* **2019**;109:70-83.
80. Femke M., Goey AK., van Schaik RH. i wsp.; Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet.* **2018**;57(10):1229-54.
81. Cremolini C., Antoniotti C., Rossini D. i wsp.; Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* **2020**;21(4):497-507.
82. Boeckx N., Koukakis R., de Beeck KO. i wsp.; Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol.* **2017**;28(8):1862-8.
83. Fornasier G., Francescon S., Baldo P.; An update of efficacy and safety of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a narrative review. *Adv Ther.* **2018**;35(10):1497-509.
84. Van Cutsem E., Martinelli E., Cascinu S. i wsp.; Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. *The oncologist.* **2019**;24(2):185.

85. Peeters M., Cervantes A., Moreno Vera S. i wsp.; Trifluridine/tipiracil: an emerging strategy for the management of gastrointestinal cancers. *Future Oncology*. **2018**;14(16): 1629-45.
86. Fernández Montes A., Martínez Lago N., Covela Rúa M. i wsp.; Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer in a real-world population: Prognostic and predictive markers. *Cancer Med*. **2019**;8(3):882-9.
87. Zoetemelk M., Ramzy GM., Rausch M. i wsp.; Drug-drug interactions of irinotecan, 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin and its activity in colorectal carcinoma treatment. *Molecules*. **2020**;25(11):2614.
88. Razvi Y., Chan S., McFarlane T. i wsp.; ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer*. **2019**;27(1):87-95.
89. Apro M., Beguin Y., Bokemeyer C. i wsp.; Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. **2018**;29:iv96-iv110.
90. Bokemeyer C., Gascón P., Apro M. i wsp.; Over-and under-prophylaxis for chemotherapy-induced (febrile) neutropenia relative to evidence-based guidelines is associated with differences in outcomes: findings from the MONITOR-GCSF study. *Support Care Cancer*. **2017**;25(6):1819-28.
91. Harvey RD., Khuri FR.; Cytotoxic Chemotherapy. The American Cancer Society's Principles of Oncology: Prevention to Survivorship. **2018**:220-35.
92. Ustawa Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. 2001 Nr 126 poz. 1381); art. 2, pkt 3a. dostęp 28.02.2023
93. Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł.; Niepożądane działania leków, w: Bezpieczeństwo farmakoterapii Podręcznik pharmacovigilance. red. Maciejczyk A., Kruk M., wydawnictwo Medipage, Warszawa, **2017**.
94. Aronson JK., Ferner RE.; Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. **2003**;327(7425):1222-5.
95. Ferner RE., Aronson JK.; EIDOS. *Drug safety*. **2010**;33(1):15-23.
96. Krzakowski M., Potemski P.; Działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego, wydawnictwo Via Medica, wyd. 1, Gdańsk, **2020**.

97. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf, **2017**, dostęp 28.02.2023.
98. Kok DE., Winkels RM., van Herpen CM. i wsp.; Toxicity-induced modification of treatment: what is in a name?. *Eur J Cancer*. **2018**;104:145-50.
99. García-González X., López-Tarruella S., García MI. i wsp.; Severe toxicity to capecitabine due to a new variant at a donor splicing site in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) gene. *Cancer Manag Res*. **2018**;10:4517-22.
100. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf, **2020**, dostęp 01.02.2023.
101. Botticelli A., Onesti CE., Strigari, L. i wsp.; A nomogram to predict 5-fluorouracil toxicity: when pharmacogenomics meets the patient. *Anti-cancer drugs*. **2017**;28(5):551-6.
102. Dyhl-Polk A., Vaage-Nilsen M., Schou M. i wsp.; Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol*. **2020**;59(4):475-83.
103. Ben-Yakov M., Mattu A., Brady WJ. i wsp.; Prinzmetal angina (Coronary vasospasm) associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Emerg Med*. **2017**;35(7):1038-e3.
104. Lam SW., Guchelaar HJ., Boven E.; The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity. *Cancer Treat Rev*. **2016**;50:9-22.
105. He Y., Liu P., Zhang Y. i wsp.; Low-dose capecitabine adjuvant chemotherapy in elderly stage II/III colorectal cancer patients (LC-ACEC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. **2015**;16(1):1-7.
106. Cassidy J., Saltz L., Twelves C. i wsp.; Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol*. **2011**;22(12):2604-9.
107. Gennaro LD., Brunetti ND., Resta M. i wsp.; Cardiac arrest and ventricular fibrillation in a young man treated with capecitabine: case report and literature review. *Int J Cardiol*. **2016**;220:280-83.
108. Lestuzzi C., Berretta M., De Paoli A.; Capecitabine cardiotoxicity: How to limit life-threatening events. *Int J Cardiol*. **2017**;229:5.

109. Velasco R., Bruna, J.; Oxaliplatin neurotoxicity. *Curr Colorectal Cancer Rep.* **2014**;10(3):303-12.
110. Drott J., Fomichov V., Starkhammar H. i wsp.; Oxaliplatin-induced neurotoxic side effects and their impact on daily activities: a longitudinal study among patients with colorectal cancer. *Cancer nurs.* **2019**;42(6):E40-E48.
111. Bennett BK., Park SB., Lin CS. i wsp.; Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: a patient perspective. *Support Care Cancer.* **2012**;20(11):2959-67.
112. Kerckhove N., Collin A., Condé S. i wsp.; Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol.* **2017**;24(8):86.
113. Wagner AD., Grothey A., Andre T. i wsp.; Sex and Adverse Events of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer: An Analysis of 34640 Patients in the ACCENT Database. *J Natl Cancer Inst.* **2021**;113(4):400-7.
114. Allen J., Williamson S.; Over compliance with capecitabine oral chemotherapy. *Int J Clin Pharmacy.* **2014**;36(2):271-3.
115. Kawecki A., Krzakowski A.; Chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncol Clin Pract.* **2018**;14.
116. Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J. i wsp.; 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* **2016**;27:v119-v133.
117. Chu CC., Hsing CH., Shieh JP. i wsp.; The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol.* **2014**;722:48-54.
118. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-changes-use-metoclopramide>, **2013**, dostęp 15.04.2022.
119. De Bandt D., Safsaf S., Bourrion B. i wsp.; The evolution of anti-emetic prescriptions in primary care, between 2006 and 2016. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **2021**;30(4):418-25.
120. Deutsch A., Leboeuf NR., Lacouture ME. i wsp.; Dermatologic adverse events of systemic anticancer therapies: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* **2020**;40:485-500.

121. De Naurois J., Novitzky-Basso I., Gill MJ. i wsp.; Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* **2010**;21:252-6.
122. Smoragiewicz M., Javaheri KR., Yin Y. i wsp.; Neutropenia and relative dose intensity on adjuvant FOLFOX chemotherapy are not associated with survival for resected colon cancer. *J Gastroint Cancer.* **2014**;45(4):460-5.
123. Duchnowska R., Zaburzenia układu krwiotwórczego. Małopłytkowość, W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok: praca zbiorowa. T. 1, Red.: Krzakowski M., Gdańsk : Wydaw. Via Medica, **2011**, 506-511.
124. Staff NP., Grisold A., Grisold W. i wsp.; Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol.* **2017**;81(6):772-81.
125. Seretny M., Currie GL., Sena ES. i wsp.; Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* **2014**;155(12):2461-70.
126. Banach M., Juranek JK., Zygulska, AL. Chemotherapy-induced neuropathies-a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav.* **2017**;7(1):e00558.
127. Pachman DR., Qin R., Seisler D. i wsp.; Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505). *Support Care Cancer.* **2016**;24(12):5059-68.
128. Pachman DR., Qin R., Seisler DK. i wsp.; Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol.* **2015**;33(30):3416-22.
129. Raphael MJ., Fischer HD., Fung K. i wsp.; Neurotoxicity outcomes in a population-based cohort of elderly patients treated with adjuvant oxaliplatin for colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* **2017**;16(4):397-404.
130. Brozou V., Vadalouca A., Zis P.; Pain in platin-induced neuropathies: a systematic review and meta-analysis. *Pain Ther.* **2018**;7(1):105-19.
131. Yoshino T., Yamanaka T., Oki E. i wsp.; Efficacy and long-term peripheral sensory neuropathy of 3 vs 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for colon cancer: the ACHIEVE phase 3 randomized clinical trial. *JAMA oncol.* **2019**;5(11):1574-81.

132. Soveri LM., Lamminmäki A., Hänninen UA. i wsp.; Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncol.* **2019**;58(4):398-406.
133. Beijers AJ., Mols F., Tjan-Heijnen VC. i wsp.; Peripheral neuropathy in colorectal cancer survivors: the influence of oxaliplatin administration. Results from the population-based PROFILES registry. *Acta Oncol.* **2015**;54(4):463-9.
134. Ali R., Baracos VE., Sawyer MB. i wsp.; Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. *Cancer Med.* **2016**;5(4):607-16.
135. Wang XS., Shi Q., Dougherty PM. i wsp.; Prechemotherapy touch sensation deficits predict oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer. *Oncology.* **2016**;90(3):127-35.
136. Hu LY., Mi WL., Wu GC. i wsp.; Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: therapies based on CIPN mechanisms. *Curr Neuropharmacol.* **2019**;17(2):184-96.
137. Lou Y., Wang Q., Zheng J. i wsp.; Possible pathways of capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Chem Res Toxicol.* **2016**;29(10):1591-601.
138. Twelves C., Scheithauer W., McKendrick J. i wsp.; Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* **2012**;23(5):1190-7.
139. Kwakman JJ., Elshot YS., Punt CJ. i wsp.; Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev.* **2020**;14(1).
140. Saif MW.; Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf.* **2011**;10(2):159-69.
141. Cole JB., Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* **2020**;16(7):377-90.
142. Ginter E., Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. *Diabetes.* **2013**:42-50.

143. Czupryniak L.; Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022—Stanowisko PTD. *Curr Top Diabetes*. **2022**;2(I)
144. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1, **2022**, dostęp 21.04.2022.
145. <https://www.diabetesatlas.org/en/introduction/>, **2022**, dostęp 21.04.2022.
146. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf, **2022**, dostęp 21.04.2022.
147. Bellou V., Belbasis L., Tzoulaki I. i wsp.; Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS one*. **2018**;13(3):e0194127.
148. Szczeklik A., Gajewski P., Interna Szczeklika 2020, wydawnictwo MP, wyd. 11, Kraków, **2020**.
149. Schnurr TM., Jakupović H., Carrasquilla GD., Äni wsp.; Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia*. **2020**;63:1324-32.
150. Prasad RB., Groop L. Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes*. **2015**;6(1):87-123.
151. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev*. **2016**;37(3):278-316.
152. De la Fuente F., Saldías MA., Cubillos C. i wsp.; Green space exposure association with type 2 diabetes mellitus, physical activity, and obesity: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. **2021**;18(1):97.
153. Chobot A., Górowska-Kowolik K., Sokołowska, M. i wsp.; Obesity and diabetes-not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev*. **2018**;34(7):e3042.
154. Doehner W., Gerstein HC., Ried J., i wsp.; Obesity and weight loss are inversely related to mortality and cardiovascular outcome in prediabetes and type 2 diabetes: data from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. **2020**;41(28):2668-77.
155. Madonna R., Pieragostino D., Balistreri CR. i wsp.; Diabetic macroangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage. *Vascul Pharmacol*. **2018**;107:27-34.
156. Madonna R., Balistreri CR., Geng YJ. i wsp.; Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. **2017**;90:1-7.

157. Callaghan BC., Gallagher G., Fridman V. i wsp.; Diabetic neuropathy: what does the future hold?. *Diabetologia*. **2020**;63(5):891-7.
158. Iqbal Z., Azmi S., Yadav R. i wsp.; Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clin. Ther.* **2018**;40(6):828-49.
159. Pop-Busui R., Boulton AJ., Feldman EL. i wsp.; Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. **2017**;40(1):136-54.
160. Dewanjee S., Das S., Das AK., i wsp.; Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. **2018**;833:472-523.
161. Ray J., Sahoo CK., Mohanty R. i wsp.; A Review on Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Drug Deliv Ther*. **2021**;11(2-S):121-5.
162. Finnerup NB., Attal N., Haroutounian S. i wsp.; Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. **2015**;14(2):162-73.
163. Bailey CJ.; Metformin: historical overview. *Diabetologia*. **2017**;60(9):1566-76.
164. Rena G., Hardie DG., Pearson ER.; The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. **2017**;60(9):1577-85.
165. Foretz M., Guigas B., Viollet B.; Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. **2019**;15(10):569-89.
166. Glossmann HH., Lutz OM.; Metformin and aging: a review. *Gerontology*. **2019**;65(6):581-90.
167. Schopman JE., Simon AC., Hoefnagel SJ. i wsp.; The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. **2014**;30(1):11-22.
168. Holman RR., Coleman RL., Chan JC. i wsp.; Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. **2017**;5(11):877-86.
169. Sinha B., Ghosal S.; Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract*. **2019**;150:8-16.
170. Müller TD., Finan B., Bloom SR. i wsp.; Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. **2019**;30:72-130.

171. Andersen ES., Deacon CF., Holst JJ.; Do we know the true mechanism of action of the DPP-4 inhibitors?. *Diabetes Obes Metab.* **2018**;20(1):34-41.
172. Ceriello A., Sportiello L., Rafaniello C. i wsp.; DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications. *Expert Opin Drug Safety.* **2014**;13(sup1):57-68.
173. DeFronzo RA., Inzucchi S., Abdul-Ghani M., i wsp.; Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* **2019**;16(2):133-43.
174. Scheen, AJ.; An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Safety.* **2019**;18(4);295-311.
175. <https://www.medicinescomplete.com/#/browse/stockley/interactionMonographs>, **2022**, dostęp 24.04.2022.
176. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, **2022**, dostęp 24.04.2022.
177. Hoffmann IS., Roa M., Torrico F. i wsp.; Ondansetron and metformin-induced gastrointestinal side effects. *Am J Ther.* **2003**;10(6):447-51.
178. Li Q., Yang H., Guo D. i wsp.; Effect of ondansetron on metformin pharmacokinetics and response in healthy subjects. *Drug Metab Dispos.* **2016**;44(4): 489-94.
179. Shah P., Kalra S., Yadav Y. i wsp.; Management of glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* **2022**:1577-88.
180. Wallace MD., Metzger NL.; Optimizing the treatment of steroid-induced hyperglycemia. *Ann Pharmacother.* **2018**;52(1):86-90.
181. Brady, VJ., Grimes, D., Armstrong, T. i wsp.; Management of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with cancer: a review. *Oncol Nurs Forum.* **2014**;41(6):E355-E365.
182. Hwang JL., Weiss RE.; Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* **2014**;30(2):96-102.
183. Harding JL., Shaw JE., Peetersi A.; Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes Disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care.* **2015**;38:264-70.
184. Xu HL., Fang H., Xu WH. i wsp.; Cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Shanghai. *BMC Cancer.* **2015**;15:852.

185. Croft B., Reed M., Patrick C. i wsp.; Diabetes, obesity, and the metabolic syndrome as prognostic factors in stages I to III colorectal cancer patients. *J Gastrointest Cancer*. **2019**;50(2):221-9.
186. Larsson SC., Orsini N., Wolk A.; Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. **2005**;97:1679-87.
187. Zhu B., Wu X., Wu B. i wsp.; The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS one*. **2017**;12(4):e0176068.
188. Coughlin SS., Calle EE., Teras LR. i wsp.; Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. **2004**;159:1160–6.
189. Ali Khan U., Fallah M., Sundquist K. i wsp.; Risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: A Swedish nationwide cohort study. *PLoS Med*. **2020**;17(11):e1003431.
190. Renehan AG., Tyson M., Egger M. i wsp.; Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. **2008**;371:569-78.
191. Stocks T., Lukanova A., Johansson M. i wsp. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study. *Int J Obes*. **2008**;32:304-14.
192. Khaw KT., Wareham N., Bingham S. i wsp.; Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into Cancer–Norfolk Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **2004**;13:915-9.
193. Grzeszczak W., Stepanow B., Szweda N.; Jakie jest ryzyko rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę typu 2 - co nowego opublikowano na ten temat w 2015 roku?. *Choroby Serca i Naczyń*, **2016**;13(3):203-8.
194. Belfiore A., Malaguarnera R., Vella V. i wsp.; Insulin receptor isoforms in physiology and disease: an updated view. *Endocr. Rev*. **2017**;38(5):379-431.
195. Tabung FK., Noonan A., Lee DH. i wsp.; Post-diagnosis dietary insulinemic potential and survival outcomes among colorectal cancer patients. *BMC cancer*, **2020**;20(1):1-12

196. Hidaka A., Budhathoki S., Yamaji T. i wsp.; Plasma C-peptide and glycated albumin and subsequent risk of cancer: From a large prospective case-cohort study in Japan. *Int J Cancer*. **2019**;144(4):719-29.
197. Amin MN., Hussain MS., Sarwar MS. i wsp.; How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes Metab Syndr*. **2019**;13(2):1213-24.
198. Yoon YS., Kwon AR., Lee YK., i wsp.; Circulating adipokines and risk of obesity related cancers: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. **2019**;13(4):329-39.
199. Rezatabar S., Karimian A., Rameshknia V. i wsp.; RAS/MAPK signaling functions in oxidative stress, DNA damage response and cancer progression. *J Cell Physiol*. **2019**;234(9):14951-65.
200. Ryu TY., Park J., Scherer PE.; Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J*. **2014**;38(5):330.
201. Evans JM., Donnelly LA., Emslie-Smith AM. i wsp.; Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br Med J*. **2005**;4;330(7503):1304-5.
202. Vancura A., Bu P., Bhagwat M. i wsp.; Metformin as an anticancer agent. *Trends Pharmacol Sci*. **2018**;39(10):867-78.
203. Deng J., Peng M., Wang Z. i wsp.; Novel application of metformin combined with targeted drugs on anticancer treatment. *Cancer Sci*. **2019**;110(1):23-30.
204. Leone A., Di Gennaro E., Bruzzese F. i wsp.; New perspective for an old antidiabetic drug: metformin as anticancer agent. *Adv Nutr Cancer*. **2014**:355-76.
205. Garrett CR., Hassabo HM., Bhadkamkar NA. i wsp.; Survival advantage observed with the use of metformin in patients with type II diabetes and colorectal cancer. *Br J Cancer*. **2012**;106(8):1374-8.
206. Henderson D., Frieson D., Zuber J. i wsp.; Metformin has positive therapeutic effects in colon cancer and lung cancer. *American J Med Sci*. **2017**;354(3):246-51.
207. Peeters PJ., Bazelier MT., Leufkens HG.; The risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: associations with treatment stage and obesity. *Diabetes Care*. **2015**;38:495-502.

208. Dowling RJ., Niraula S., Stambolic V. i wsp.; Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol.* **2012**;48:R31-R43.
209. Marks AR., Pietrofesa RA., Jensen CD. i wsp.; Metformin use and risk of colorectal adenoma after polypectomy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cancer.* **2015**;24:1692-8.
210. Scappaticcio L., Maiorino MI., Bellastella G. i wsp; Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine.* **2017**;56(2):231-9.
211. But A., De Bruin ML., Bazelier MT. i wsp.; Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia.* **2017**;60(9):1691-703.
212. Hendriks AM., Schrijnders D., Kleefstra N. i wsp.; Sulfonylurea derivatives and cancer, friend or foe?. *Eur. J Pharmacol.* **2019**;861:172598.
213. Koehler JA., Kain T., Drucker DJ.; Glucagon-like peptide-1 receptor activation inhibits growth and augments apoptosis in murine CT26 colon cancer cells. *Endocrinology.* **2011**;152(9):3362-72.
214. Amritha CA., Punnagai Kumaravelu D.; Evaluation of anti cancer effects of DPP-4 inhibitors in colon Cancer - an invitro study. *J Clin Diagn Res.* **2015**;9(12):FC14.
215. Dicembrini I., Nreu B., Mannucci E. i wsp.; Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obes Metab.* **2019**;21(8):1871-7.
216. Schmoll HJ., Twelves C., Sun W. i wsp.; Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* **2014**;15(13):1481-92.
217. Stein KB., Snyder CF., Barone BB. i wsp.; Colorectal cancer outcomes, recurrence, and complications in persons with and without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* **2010**;55(7):1839-51.
218. Besic N., Povsic MK.; Long term survival in 200 patients with advanced stage of colorectal carcinoma and diabetes mellitus—a single institution experience. *Radiol Oncol.* **2019**;53(2):238.

219. Meyerhardt JA., Catalano PJ., Haller DG. i wsp.; Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol.* **2003**;21(3):433-40.
220. Ma YS., Yang IP., Tsai HL. i wsp.; High glucose modulates antiproliferative effect and cytotoxicity of 5-fluorouracil in human colon cancer cells. *DNA Cell Biol.* **2014**;33(2):64-72.
221. Vernieri C., Galli F., Ferrari L. i wsp.; Impact of Metformin Use and Diabetic Status During Adjuvant Fluoropyrimidine-Oxaliplatin Chemotherapy on the Outcome of Patients with Resected Colon Cancer: A TOSCA Study Subanalysis. *Oncologist.* **2019**;24(3):385.
222. El-Fatary BM., Ibrahim OM., Hussien FZ. i wsp.; Role of metformin in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with stage III colorectal cancer: randomized, controlled study. *Int J Colorectal Dis.* **2018**;33(12):1675-83.
223. Ottaiano A., Nappi A., Tafuto S. i wsp.; Diabetes and body mass index are associated with neuropathy and prognosis in colon cancer patients treated with capecitabine and oxaliplatin adjuvant chemotherapy. *Oncology.* **2016**;90(1):36-42.
224. Hothorn T., Bretz F., Westfall P.; Simultaneous Inference in General Parametric Models, *Biomed J.* **2008**;50(3):346-63.
225. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
226. Błaszczyszki J., Greco S., Słowiński R. Multi-criteria classification - A new scheme for application of dominance-based decision rules. *Eur J Oper Res.* **2007**;181(3): 1030-44.
227. Pawlak Z.; Rough set theory and its applications to data analysis. *Cybern. Syst.* **1998**;29(7):661-88.
228. Singh PK., Tiwari S. Topological structures in rough set theory: a survey. *Hacet. J. Math. Stat.* **2020**;49(4):1270-94.
229. Sahu IK., Panda GK., Das SK.; Rough Set Classifications and Performance Analysis in Medical Health Care. *Adv Intell Syst Comput Springer.* **2021**:411-22.
230. Załuski J., Szoszkiewicz R., Krysiński J. i wsp.; Rough set theory and decision rules in data analysis of breast cancer patients. *Transactions on Rough Sets I.* Springer. **2004**:375-91.

231. Talasila V., Madhubabu K., Madhubabu K. i wsp.; The prediction of diseases using rough set theory with recurrent neural network in big data analytics. *Int. J. Intell. Eng. Syst.* **2020**;13(5):10-8.
232. Lyman GH.; Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **2009**;7(1):99-108.
233. Muthanna FM., Samad A., Ibrahim HK., i wsp.; Cancer related anaemia (CRA): An overview of approach and treatment. *Int J Health Sci.* **2022**;2:2552-8.
234. Rubach M.; Objawy niepożądane po chemioterapii (cz.1). *Onkol. Dopl.* **2019**;4
235. AlDallal SM., Jena N.; Prevalence of anemia in type 2 diabetic patients. *J. Hematol.* **2018**;7(2):57.
236. Alenzi EO., Kelley GA.; The association of hyperglycemia and diabetes mellitus and the risk of chemotherapy-induced neutropenia among cancer patients: a systematic review with meta-analysis. *J. Diabetes Complicat.* **2017**;31(1):67-272.
237. Kuter DJ.; Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology.* **2015**;29(4):282.
238. Ferreiro JL., Gómez-Hospital JA., Angiolillo DJ.; Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* **2010**;7(4):251-9.
239. Kaur R., Kaur M., Singh J.; Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc. Diabetol.* **2018**;17(1):1-17.
240. Hekimsoy Z., Payzin B., Örnek T. i wsp.; Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Complicat.* **2004**;18(3):173-6.
241. Winocour PD.; Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes.* **1992**;41(2):26-31.
242. Vinik AI., Erbas T., Park TS. i wsp.; Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes care.* **2001**;24(8):1476-85.
243. Harrison SA.; Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J. Clin. Gastroenterol.* **2006**;40(1):68-76.
244. Go SI., Koo DH., Kim ST. i wsp.; Antiemetic corticosteroid rotation from dexamethasone to methylprednisolone to prevent dexamethasone induced hiccup in cancer patients treated with chemotherapy: a randomized, single blind, crossover phase III trial. *Oncologist.* **2017**;22(11):1354.

245. Silver J., Garcia-Neuer M., Lynch DM. i wsp.; Endophenotyping oxaliplatin hypersensitivity: personalizing desensitization to the atypical platin. *J. Allergy Clin. Immunol Pract.* **2020**;8(5):1668-80.
246. Mager DE., Lin SX., Blum RA. i wsp.; Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. *J. Clin. Pharmacol.* **2003**;43(11):1216-27.
247. Renfro LA., Loupakis F., Adams RA. i wsp.; Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: pooled analysis of patients from first-line clinical trials in the ARCAD database. *J Clin Oncol.* **2016**;34(2):144.

SPIS TABEL, RYCIN I WYKRESÓW

Tabele

- Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 raka jelita grubego.
- Tabela 2. Zachorowania na raka jelita grubego według częstości występowania w Polsce w 2020 roku.
- Tabela 3. Liczba nowych zachorowań na raka jelita grubego w Polsce na przestrzeni lat 2010-2020.
- Tabela 4. Objawy raka jelita grubego.
- Tabela 5. Definicje cech TNM raka jelita grubego.
- Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego według UICC oraz odsetki 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy w zależności od stopnia zaawansowania.
- Tabela 7. Zakres operacji w zależności od lokalizacji guza.
- Tabela 8. Schematy chemioterapii uzupełniającej w raku okrężnicy.
- Tabela 9. Zestawienie wyników wybranych badań III fazy chemioterapii adjuwantowej.
- Tabela 10. Parametry farmakokinetyczne kapecytabiny i jej metabolitów.
- Tabela 11. Wybrane leki wykorzystywane w terapii choroby rozsianej.
- Tabela 12. Klasyfikacja działań niepożądanych.
- Tabela 13. Ogólne kryteria oceny nasilenia działań niepożądanych według CTCAE.
- Tabela 14. Zestawienie działań niepożądanych chemioterapii uzupełniającej wg badania MOSAIC.
- Tabela 15. Nasilenie nudności i wymiotów według CTCAE.
- Tabela 16. Nasilenie neutropenii według CTCAE.
- Tabela 17. Nasilenie małopłytkowości według CTCAE.
- Tabela 18. Nasilenie CIPN wg CTCAE.
- Tabela 19. Nasilenie HFS wg CTCAE.
- Tabela 20. Efekt diabetogeny prednizonu i deksametazonu.
- Tabela 21. Charakterystyka badanej populacji.
- Tabela 22. Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej.
- Tabela 23. Wiek w dniu operacji a stosowanie oksaliplatyny.
- Tabela 24. Zmiany w ocenie stanu sprawności pacjentów (wg Zubroda) w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Tabela 25. Zmiany poziomu HGB w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Tabela 26. Analiza podgrup w grupie badanej dla HGB.

- Tabela 27. Zmiany poziomu AST w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Tabela 28. Zmiany poziomu ALT w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Tabela 29. Zmiany poziomu bilirubiny całkowitej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Tabela 30. Analiza podgrup w grupie badanej dla AST.
- Tabela 31. Analiza podgrup w grupie badanej dla ALT.
- Tabela 32. Zmiany poziomu GFR w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Tabela 33. Neutropenia G1-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Tabela 34. Schemat chemioterapii a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4.
- Tabela 35. Wiek pacjenta a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4.
- Tabela 36. Płeć pacjenta a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4.
- Tabela 37. Neutropenia G3-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Tabela 38. Wpływ czynników dodatkowych na prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii G3-G4.
- Tabela 39. Częstość występowania małopłytkowości (G1b, G2, G3 i G4) w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Tabela 40. Czas od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia małopłytkowości.
- Tabela 41. Czynniki predykcyjne wystąpienia małopłytkowości.
- Tabela 42. Częstość występowania objawów polineuropatii w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Tabela 43. Czas od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia objawów polineuropatii.
- Tabela 44. Płeć a ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii.
- Tabela 45. Wpływ stosowania oksaliplatyny na ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii.
- Tabela 46. Kryteria podziału i częstość występowania polineuropatii.
- Tabela 47. Ilość glikokortykosteroidów.
- Tabela 48. Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli.
- Tabela 49. Odsetek realizacji dawki fluoropirymidyn.
- Tabela 50. Odsetek realizacji dawki oksaliplatyny.
- Tabela 51. Zmiany schematów leczenia.
- Tabela 52. Czas do zmiany schematu chemioterapii.
- Tabela 53. Zestawienie innych działań niepożądanych.
- Tabela 54. Kodowanie atrybutów warunkowych.
- Tabela 55. Klasyfikacja pacjentów na podstawie atrybutów decyzyjnych.
- Tabela 56. System informacyjny.

- Tabela 57. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli chemioterapii.
- Tabela 58. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Procent realizacji dawki fluoropirymidyny.
- Tabela 59. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Procent realizacji dawki oksaliplatyny.
- Tabela 60. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Zmiana schematu w trakcie leczenia.
- Tabela 61. Reguły decyzyjne dla klasyfikacji: Cykl zmiany chemioterapii.
- Tabela 62. Zestawienie reguł decyzyjnych wiążących atrybut warunkowy: Obecność cukrzycy typu II w wywiadzie.

Wykresy

- Wykres 1. Liczba zachorowań na raka jelita grubego w zależności od wieku w 2020 roku.
- Wykres 2. Neutropenia G1-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Wykres 3. Schemat chemioterapii a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4.
- Wykres 4. Płeć pacjenta a ryzyko wystąpienia neutropenii G1-G4.
- Wykres 5. Neutropenia G3-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Wykres 6. Częstość występowania małopłytkowości G1b-G4 w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Wykres 7. Czas od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia małopłytkowości.
- Wykres 8. Częstość występowania objawów polineuropatii w grupie badanej i grupie kontrolnej.
- Wykres 9. Czas od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia objawów polineuropatii.
- Wykres 10. Płeć a ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii.
- Wykres 11. Wpływ stosowania oksaliplatyny na ryzyko wystąpienia objawów polineuropatii.
- Wykres 12. Częstość występowania polineuropatii w zależności od stopnia nasilenia.
- Wykres 13. Ilość glikokortykosteroidów.
- Wykres 14. Różnica między założoną a zrealizowaną liczbą cykli.
- Wykres 15. Odsetek realizacji dawki fluoropirymidyn.
- Wykres 16. Odsetek realizacji dawki oksaliplatyny.
- Wykres 17. Zmiany schematów leczenia.
- Wykres 18. Czas do zmiany schematu chemioterapii.

Ryciny

- Rycina 1. Algorytm postępowania w wyborze chemioterapii adjuwantowej.
- Rycina 2. Metabolizm 5-fluorouracylu.
- Rycina 3. Aktywacja kapecytabiny.
- Rycina 4. Klasyfikacja cukrzycy.

ZAŁĄCZNIK

Decyzja Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania

**Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy**

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63

KB 71/2023

Bydgoszcz, 28.02.2023 r.

Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11.05.1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4.03.2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **28.02.2023r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

mgr farm. Sławomir Wileński
Katedra Technologii Postaci Leku
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

z zespołem w składzie:

dr hab. Krzysztof Koper, prof. UMK, mgr farm. Sławomir Wileński

w sprawie badania:

„Ocena profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego raka okrężnicy u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu II.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem uzyskania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO). Zgoda obejmuje tylko dane z dokumentacji uczestników badania z okresu od 01.01.2014 r. do 31.12.2020 r.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (28.02.2023 r.) do końca 2023 r.


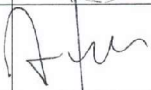
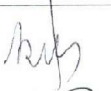

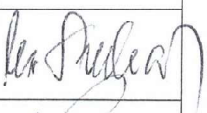

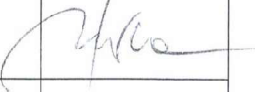
Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
mgr farm. Sławomir Wileński
Katedra Technologii Postaci Leku
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 28.02.2023 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	<i>medycyna sądowa</i>	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	<i>prawniczka</i>	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	<i>pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i>	
4.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	<i>położnictwo, ginekologia onkologiczna</i>	
5.	Prof. dr hab. n med. Maria Kłopotcka	<i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i>	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
7.	Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
8.	Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK	<i>anestezjologia i intensywna terapia</i>	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	<i>duchowny</i>	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	<i>pediatria, choroby płuc</i>	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezička	<i>prawniczka</i>	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	<i>farmaceutka</i>	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	<i>pielęgniarka</i>	