

Ewa Anna Kosakowska

Klinika Nowotworów Jelita Grubego Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

## Zaawansowany rak jelita grubego — opis przypadku

Advanced colorectal cancer — a case report

### Adres do korespondencji:

lek. Ewa Anna Kosakowska  
Klinika Nowotworów Jelita Grubego,  
Centrum Onkologii — Instytut  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
Tel./faks: (+48 22) 644 00 87  
e-mail: ekosakowska@coi.waw.pl

### STRESZCZENIE

Zaawansowany rak jelita grubego jest coraz częstszym problemem wielu onkologów. Skuteczność kilku leków i związana z tym możliwość stosowania wielu schematów leczenia znacznie wpływa na jakość życia chorych oraz istotnie wydłuża czas wolny od progresji choroby i czas całkowitego przeżycia. W niniejszym opisie przypadku chora z rozpoznaniem uogólnionego raka esicy przeżyła 79 miesięcy, w tym 65 miesięcy była czynna zawodowo, a 25 miesięcy nie otrzymywała chemioterapii. Dobór i kolejność stosowanych linii leczenia oparto na przyjętych wytycznych oraz wzajemnej współpracy klinicystów. Chora otrzymała 5 linii chemioterapii przy dobrej tolerancji.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, paliatywne leczenie operacyjne, paliatywna chemioterapia

### ABSTRACT

Advanced colorectal cancer is becoming a common problem of many oncologists. The efficacy of many cytotoxic agents and the possibility of using many schemas of treatment has a significant influence on the quality of life of patients and markedly extends the time to progression and overall survival. The patient currently presented with advanced sigmoid cancer of the survived 79 months, 65 of which she lead an active working life, and 25 of which she did not receive any chemotherapy. The choice and sequence of the therapy lines was based on the accepted guidelines and the joint cooperation of oncologists. The patient received 5 lines of chemotherapy with good tolerance.

**Key words:** advanced colorectal cancer, palliative surgical treatment, palliative chemotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2008; 6: 223–227

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
Tom 4, nr 6, 223–227  
Copyright © 2008 Via Medica  
ISSN 1734–3542  
www.opk.viamedica.pl

### Wstęp

Rak jelita grubego należy do najczęstszych nowotworów złośliwych i jest drugim pod względem zachorowalności nowotworem zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. W Polsce rocznie stwierdza się jego obecność u około 7000 mężczyzn i 6000 kobiet [1].

W ostatniej dekadzie średnia przeżycia chorych z rozpoznaniem uogólnionego raka jelita grubego wzrosła z 12 do ponad 20 miesięcy [2, 3]. Przeżycie 5-letnie zależy od stopnia zaawansowania choroby. Jego wskaźnik osiąga wartość powyżej 90% u chorych w I stopniu zaawansowania, zaś u chorych z przerzutami odległymi poniżej

30%, przy czym rokowanie jest szczególnie złe w przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego przerzutów [4, 5].

Wątroba jest narządem, w którym obok węzłów chłonnych jamy brzusznej najczęściej występują przerzuty. Zmiany w tym narządzie stwierdza się u 60% chorych na raka jelita grubego, a u około 25% pacjentów jest to jedyne miejsce występowania przerzutów. Wskaźnik 5-letniego przeżycia po resekcji przerzutów raka jelita grubego do wątroby wynosi ponad 30%, co może świadczyć o istotnym znaczeniu rokowniczym leczenia operacyjnego przerzutów. Przerzuty odległe występują również w płucach (38%), otrzewnej (28%), jajnikach

(18%), nadnerczach (14%), opłucnej (11%), kościach (10%) oraz skórze, tkankach miękkich oraz centralnym układzie nerwowym (8%) [5, 6].

Rokowanie u chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia jest złe niezależnie od doskonalenia technik chirurgicznych oraz stałego postępu w dziedzinie radioterapii i chemioterapii. W niniejszej pracy przedstawiono możliwości poprawy wskaźnika przeżycia i wpływu na jakość życia w zaawansowanym stadium nowotworu.

## Opis przypadku

Chora w wieku 54 lat zgłosiła się w czerwcu 2002 roku do Centrum Onkologii — Instytutu z powodu zaawansowanego raka esicy. Miesiąc wcześniej pacjentka przeszła zabieg resekcji esicy z powodu jej niedrożności mechanicznej. Podczas operacji stwierdzono i usunięto powiększone oba jajniki oraz guzek w sieci większej.

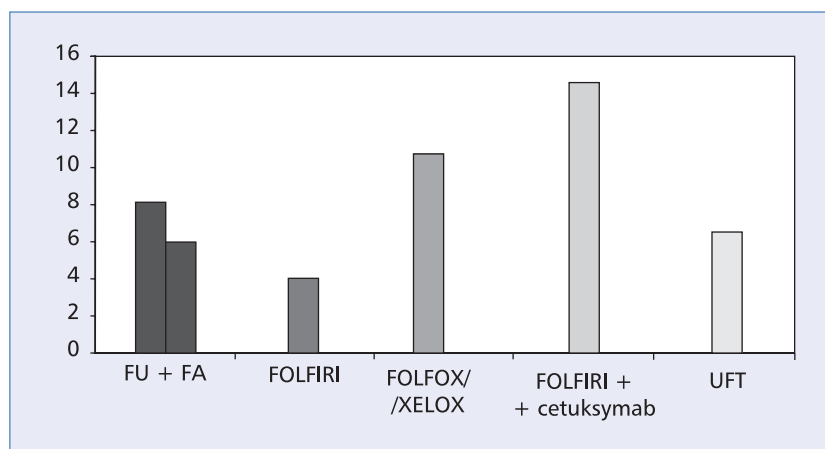
W badaniu histopatologicznym wykazano utkanie raka gruczolowego (*adenocarcinoma G2 partim mucinosum*) w esicy, jajniku prawym, węzłach chłonnych (2/6) i sieci. Po upływie 6 tygodni od operacji stężenie antygenu rakocynoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) w surowicy krwi wynosiło 51,1 ng/ml. Chora nie zgłaszała wówczas dolegliwości, jej stan ogólny był dobry, stopień sprawności (PS, *performance status*) według skali Zubroda wynosił 0. W badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego, parametry biochemiczne i morfotyczne krwi były prawidłowe. Na podstawie wyników badań ustalono stopień zaawansowania nowotworu jako cT3N1M1. Chemioterapię paliatywną I linii rozpoczęto w lipcu 2002 roku, podając fluorouracyl i folinian wapnia w krótkim wstrzyknięciu (bolus) w dawkach odpowiednio 425 mg/m<sup>2</sup> i 20 mg/m<sup>2</sup>. Stosowanie leków powtarzano co 7 dni. Tolerancja leczenia była dobra. W ramach badań kontrolnych wykonano komputerową tomografię (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej i miednicy oraz oceniano stężenie CEA. Nie stwierdzono przerzutów i wznowy choroby, a stężenie CEA obniżyło się do wartości 11,7 ng/ml. Chemioterapię stosowano przez 8 miesięcy.

W kolejnym badaniu przeprowadzonym w październiku 2003 roku wykazano pojedynczą zmianę ogniskową w wątrobie o wymiarach 25 × 30 mm, a stężenie CEA wzrosło do 115,8 ng/ml. Chorą zakwalifikowano do leczenia operacyjnego, poprzedzonego 5-tygodniową chemioterapią według uprzednio stosowanego schematu. Wykonano nieanatomiczną resekcję IV i V segmentu wątroby. W badaniu histopatologicznym wykazano utkanie gruczolakoraka (przerzut z jelita grubego) i martwicę w usuniętej zmianie, co można było interpretować jako następstwo chemioterapii. W styczniu 2004 roku ponownie wdrożono chemioterapię z zastoso-

waniem fluorouracylu i folinianu wapnia, przy czym stężenie CEA wynosiło wówczas 8,6 ng/ml. Leczenie stosowano 6 miesięcy. Uzyskano normalizację stężenia CEA (3,4 ng/ml), a w badaniach obrazowych nie wykazano choroby nowotworowej.

Po 6 tygodniach od zakończenia chemioterapii w kontrolnym badaniu CT jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej wykazano obecność zmiany w jajnikach mogącej stanowić przerzut oraz guzki w obu płucach o wymiarach 5–18 mm. Stężenie CEA wynosiło 32,2 ng/ml. Chorą zakwalifikowano do chemioterapii II linii według schematu FOLFIRI (irynotekan w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 90-minutowym, folinian wapnia w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 2-godzinny, fluorouracyl w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w bolusie i następnie 600 mg/m<sup>2</sup> dziennie we wlewie 48-godzinny). W ramach premedykacji stosowano ondansetron w dawce 8 mg oraz podskórnie atropinę w dawce 0,25 mg. Ocenę skuteczności chemioterapii wykonano po 12 tygodniach, stwierdzając w badaniu CT jamy brzusznej i miednicy progresję choroby (wzrost zmiany w rzucie jajników oraz nową zmianę przerzutową w wątrobie) oraz stabilizację zmian w płucach. Zakończono chemioterapię według schematu FOLFIRI po 4 miesiącach stosowania, a następnie, po 3-miesięcznej przerwie spowodowanej oczekiwaniem na zgodę Narodowego Funduszu Zdrowia na refundację leczenia, rozpoczęto chemioterapię III linii według schematu FOLFOX (oksalipłatyna w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 2-godzinny, folinian wapnia w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 2-godzinny, fluorouracyl w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w bolusie i następnie 600 mg/m<sup>2</sup> dziennie we wlewie 48-godzinny) z premedykacją (ondansetron w dawce 8 mg). Stan chorej był dobry. Stopień sprawności według skali Zubroda wynosił 0. Pacjentka wykonywała pracę zawodową. W badaniu CT, wykonanym po 10 tygodniach leczenia, stwierdzono stabilizację choroby, a w kolejnym badaniu po 6 miesiącach wykazano remisję zmian w jamie brzusznej i miednicy. W trakcie wlewów fluorouracylu pojawiła się reakcja alergiczna i dodatkowo narastały trudności z dostępem do żył obwodowych. W związku z tym zdecydowano o zmianie schematu leczenia i w grudniu 2005 roku rozpoczęto leczenie według schematu XELOX (kapecytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> doustnie podawana w 2 dawkach na dobę przez 14 dni, oksalipłatyna w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 2-godzinny w pierwszym dniu, cykl powtarzany co 21 dni). W marcu 2006 roku wykonano badanie CT i stwierdzono progresję choroby w jamie brzusznej i miednicy oraz stabilizację zmian przerzutowych w płucach. Pojawił się objaw „ręka–stopa” (stopień toksyczności: 2). Stan sprawności chorej (PS) nadal był dobry.

Chorą zakwalifikowano do chemioterapii IV linii według schematu FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem (pierwsza dawka 400 mg/m<sup>2</sup>, następnie 250 mg/m<sup>2</sup> co



Rycina 1. Zastosowane schematy chemioterapii [miesiąc/nr linii]

Figure 1. Chemotherapy lines [month/line]

Tabela 1. Stężenie CEA w trakcie chemioterapii [ng/ml]

Table 1. CEA level during chemotherapy [ng/ml]

I linia (FU + FA)	II linia (FOLFIRI)	III linia (FOLFOX/CAPOX)	IV linia (FOLFIRI + Cetuksymab)	V linia (UFT)
18	32	42	576	2552
12	32	343	255	2000
97	–	178	96	3600
3,4	–	448	180	4730
–	–	468	–	–

7 dni). W badaniu patomorfologicznym stwierdzono obecność nadekspresji receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) w 10% komórek nowotworowych guza pierwotnego. W chwili rozpoczęcia leczenia (maj 2006 roku) stężenie CEA wynosiło 576,3 ng/ml. Po miesiącu na skórze twarzy, szyi i pleców pojawiły się zmiany trądzikopodobne. W pierwszej ocenie skuteczności leczenia na podstawie badania CT wykazano stabilizację zmian, a w kolejnym badaniu stwierdzono remisję zmiany przerzutowej w wątrobie o 50% i spadek stężenia CEA do wartości 96 ng/ml. Z powodu znacznych trudności w dożylnym podawaniu leków założono port donaczyniowy. Czwartą linię chemioterapii stosowano przez 15 miesięcy, przy czym tolerancja leczenia była dobra i w kolejnych badaniach obrazowych wykazywano utrzymywanie się odpowiedzi. W lipcu 2007 roku stwierdzono progresję choroby (guzki w otrzewnej i wzrost uprzednio obserwowanych zmian), a chora skarżyła się na biegunki i zaparcia, bóle w nadbrzuszu, pogorszenie ogólnej sprawności (stopień 2). Z powodu objawów zakrzepicy żył szyjnych usunięto port donaczyniowy.

Ze względu na bardzo dobrą i długotrwałą odpowiedź na leczenie zdecydowano się zastosować schemat UFT (tegafur/uracyl) jako jedyną możliwą jeszcze opcję. Leczenie rozpoczęto w styczniu 2008 roku. Po 4 miesiącach terapii uzyskano poprawę stanu sprawności, ustąpienie dolegliwości bólowych, stabilizację zmian w badaniach obrazowych i obniżenie stężenia CEA z wartości 2552 do 2001 ng/ml. Zastosowane schematy chemioterapii przedstawiono na rycinie 1, a zmiany stężenia CEA podczas leczenia — w tabeli 1. W wrześniu 2007 roku wystąpiły nudności, bóle brzucha i zaparcia. Postanowiono zakończyć chemioterapię paliatywną. Chorą skierowano do opieki hospicyjnej. W chwili zgonu (4 listopada 2008 roku) czas przeżycia w stadium choroby uogólnionej wyniósł 79 miesięcy.

## Dyskusja

Przedstawiony opis dotyczy chorej, która trafiła do Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie po przebytym paliatywnym leczeniu operacyjnym z powodu za-

awansowanego raka esicy. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych, jajnikach oraz sieci, a stężenie CEA w surowicy krwi było podwyższone i wynosiło 51,1 ng/ml. Mimo braku identyfikacji przetrwałych ognisk nowotworu, których odpowiedź na leczenie można by zmierzyć, zastosowano chemioterapię paliatywną zawierającą fluorouracyl i folinian (standardowe leczenie w 2004 roku). Przestanką do podjęcia leczenia w opisanej sytuacji stanowił wynik randomizowanego badania, w którym uzyskano większe korzyści z rozpoczęcia leczenia jeszcze przed wystąpieniem objawów choroby. W badaniu tym wykazano wydłużenie czasu przeżycia do progresji, dłuższy czas całkowitego przeżycia oraz poprawę jakości życia w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie chorych, u których rozpoczynano leczenie dopiero po wystąpieniu objawów [7]. Resekcja przerzutów w wątrobie stanowiła kolejny — po stwierdzeniu umiejscowienia przerzutów — etap leczenia chorej. Jedyną dostępną wówczas możliwością pooperacyjnego leczenia był powrót do uprzednio stosowanego schematu.

W chwili wystąpienia kolejnych progresji, dzięki rejestracji nowych leków (irynotekan i oksaliplatyna), można było zastosować kolejne linie chemioterapii (schemat FOLFIRI, a następnie FOLFOX) [8, 9]. Pierwszy ze schematów okazał się nieskuteczny, ponieważ po 4 miesiącach stosowania nastąpiła progresja choroby. Natomiast podczas stosowania chemioterapii według schematu FOLFOX uzyskano stabilizację choroby, która utrzymywała się przez 11 miesięcy bez objawów neurotoksyczności. Zastosowanie schematu zawierającego przeciwciało monoklonalne — cetuksymab — w połączeniu ze schematem FOLFIRI dało najlepszy efekt terapeutyczny, a remisja choroby utrzymywała się 11 miesięcy [10]. Wysypka trądzikopodobna występowała przez 3 miesiące, nie przekraczając drugiego stopnia toksyczności [11]. Przed włączeniem cetuksymabu oceniono ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i stwierdzono wynik dodatni, natomiast ocenę genu *K-RAS* wykonano retrospektywnie metodą bezpośredniego sekwencjonowania, stwierdzając brak mutacji w kodonie 12 i 13 genu, co znalazło potwierdzenie w korelacji z odpowiedzią na leczenie i uzyskaną długością przeżycia [12, 13].

Uwzględniając długą i dobrą odpowiedź na stosowaną chemioterapię przy dobrej tolerancji leczenia i narastających problemach z dożylnym podawaniem leków, w ramach ostatniej linii leczenia zastosowano monoterapię doustną pochodną fluoropirymidynową (UFT) [14, 15]. Wybrano ten lek ze względu na wystąpienie zespołu skórnoego (objaw „ręka–stopa”) w czasie wcześniejszej chemioterapii z udziałem kapecytabiny. Leczenie prowadzono przez 7 miesięcy, uzyskując stabilizację

choroby, a jego zakończenie wiązało się z pogorszeniem tolerancji leczenia.

Wskaźnik przeżycia w okresie uogólnienia choroby wynosił 79 miesięcy (6 lat i 7 miesięcy), a bardzo dobry stan sprawności (PS 0) utrzymywał się przez 64 miesiące (kolejne 7 miesięcy — PS 1). Chemioterapię stosowano przez 52 miesiące, a przerwy pomiędzy kolejnymi kursami wynosiły 25 miesięcy.

Przedstawiony opis wskazuje, że u starannie wyselekcjonowanych chorych (dobry stan sprawności, brak chorób współistniejących, prawidłowa wydolność ważnych narządów i układów) można wielokrotnie stosować kolejne linie chemioterapii uogólnionego raka jelita grubego. Wspomniane postępowanie pozwala na utrzymanie dobrej jakości życia i prawdopodobnie przyczynia się do jego wydłużenia. Należy również podkreślić, że w ramach paliatywnego postępowania, w przypadkach, w których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, wartościową metodą jest leczenie systemowe z użyciem przeciwciał (np. monoklonalne przeciwciało anti-EGFR) [16].

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarnowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2006.
2. Cunningham D., Pyrhonen S., James R.D. i wsp. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
3. Hurvitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Addition of bevacizumab (rhu MAb VEGF) to bolus IFL in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III trial. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
4. Biasco G., Derenzini E., Grazi G.L. i wsp. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: Many doubts, some certainties. *Cancer Treat. Rev.* 2006; 32: 214–228.
5. Midgley R., Kerr D. Adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: who should receive therapy and with what? *Eur. J. Cancer Supplement* 2005; 3: 283–289.
6. Figueras J., Valls C., Rafecas A. i wsp. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 980–985.
7. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 904–911.
8. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D. i wsp. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
9. de Gramont A., Vignoud J., Tournigand C. i wsp. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 214–219.
10. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. i wsp. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 337–345.
11. Saltz L., Kies M., Abbruzzese L. i wsp. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 204.
12. Saltz L., Meropol N., Loehrer P. i wsp. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1201–1208.
13. Karapetis Ch., Khambata-Ford S. i wsp. K-ras mutations and be-

- nefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. Med.* 2008; 359: 1757–1765.
14. Broner M., Schöffski P., de Wit R. i wsp. A randomized crossover trial comparing oral UFT (uracil/tegafur) + leucovorin (LV) and intravenous fluorouracil (FU) + LV for patient preference and pharmacokinetics in advanced colorectal cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000; 19: 191a
  15. Douillard J.Y., Hoff P. i wsp. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3605–3616.
  16. Van Cutsem E., Nowacki M., Lang I. i wsp. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl.18): 164 (abstract).