

Ewa Anna Kosakowska¹, Dorota Nowakowska², Janusz Olędzki¹

¹Klinika Nowotworów Jelita Grubego Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

²Poradnia Genetyczna Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Zaawansowany rak odbytnicy

Advanced rectal cancer

Adres do korespondencji:

lek. Ewa Anna Kosakowska
Klinika Nowotworów Jelita Grubego
Centrum Onkologii — Instytut
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel./faks: (022) 644 00 87
e-mail: ekosakowska@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

W pracy opisano przypadek 42-letniego mężczyzny leczonego z powodu uogólnionego raka odbytnicy. Chorego początkowo zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej kapecytabiną, ale ze względu na gwałtowne pogorszenie stanu ogólnego podczas 4. tygodnia cyklu zmieniono leczenie na schemat FOLFIRI (irinotecan, leukoworyna, fluorouracyl — wlew 48-godzinny) i uzyskano po pierwszym cyklu znaczną poprawę. Ze względu na gwałtowny przebieg choroby zdecydowano dołączyć bewacyzumab, przy czym schemat chemioterapii zmieniono na IFL (irinotecan, leukoworyna, fluorouracyl — bolus). Uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego pacjenta z ustąpieniem wszystkich objawów choroby oraz obiektywną odpowiedź częściową (regresja zmian w płucach na podstawie badań obrazowych — 80%). Należy podkreślić bardzo dobrą odpowiedź na stosowany schemat chemioterapii.

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, chemioterapia paliatywna, irinotecan, bewacyzumab

ABSTRACT

We present the case of a 42-year-old male patient treated for advanced rectal cancer. The treatment was initiated with capecitabine monotherapy with palliative intent, but in view of a dramatic progression during the fourth week of treatment cycle, chemotherapy regimen was changed to FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, fluorouracil — 48 hours continuous infusion). By the end of the first treatment cycle a marked improvement was observed. Due to the aggressive course of disease we decided to change the chemotherapy regimen to IFL (irinotecan, leucovorin, fluorouracil — bolus) with bevacizumab. The patient's general condition improved markedly and all his symptoms resolved along with a partial objective response (80% regression of the lung lesions was observed on CT scan — partial remission). A spectacular response to chemotherapy regimen administered should be underlined.

Key words: rectal cancer, palliative chemotherapy, irinotecan, bevacizumab

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 3, nr 3, 150–153
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Na świecie odnotowuje się rocznie około 1 000 000 nowych zachorowań na raka jelita grubego, natomiast liczba zgonów wynosi około 500 000/rok. Pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe w skali całego świata rak jelita grubego u obu płci zajmuje drugie miejsce [1].

W Polsce w 2004 roku zarejestrowano 7050 zachorowań na raka jelita grubego u mężczyzn i 6132 u kobiet. Mniej niż 30% chorych przeżywa 5 lat, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych 5-letnie przeżycie jest udziałem około 60–70% pacjentów [2].

Zasadniczą metodę leczenia chorych z przerzutami do odległych narządów, których wycięcie jest niemożliwe, stanowi chemioterapia. Postęp w zakresie chemioterapii, jaki osiągnięto w ciągu ostatnich 20 lat, przyczynił się do znacznego przedłużenia przeżycia chorych. Przed wprowadzeniem paliatywnej chemioterapii chorych w stadium uogólnionego raka jelita grubego poddawano jedynie obserwacji i najlepszemu leczeniu objawowemu, a mediana czasu całkowitego przeżycia wynosiła wówczas 4–6 miesięcy. Po wprowadzeniu chemioterapii zawierającej fluorouracyl oraz leukoworynę mediana przeżycia uległa przesunięciu do 12–13 miesięcy, co stanowiło istotny postęp w leczeniu. Wprowadzenie w następnych

latach nowych leków (irynotekan oraz oksaliplatyna) i schematów trójkowych z ich udziałem spowodowało dalsze wydłużenie życia średnio do 17 miesięcy [3–5]. W związku z dostępnością coraz większej liczby leków możliwe stało się stosowanie chemioterapii wielolekowej kolejnych linii z długim wlewem dożylnym fluorouracylu według schematów FOLFIRI (fluorouracyl, leukoworyna, irynotekan) lub FOLFOX (fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna), co przyniosło poprawę przeżycia o następne 3–4 miesiące [7–9]. Jednocześnie wykorzystywanie coraz większej liczby leków i możliwości zmiany schematów prowadzi do częstszego występowania działań niepożądanych i/lub ich kumulacji, co wpływa negatywnie na jakość życia chorych.

Przełomem w leczeniu raka jelita grubego było dołączenie do stosowanych schematów wielolekowych przeciwciał monoklonalnych: bewacyzumabu oraz cetuksymabu. Bewacyzumab hamuje wiązanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) z odpowiednim receptorem, a cetuksymab działa hamująco na receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [10, 11].

Włączenie bewacyzumabu do chemioterapii według schematu IFL (irynotekan oraz fluorouracyl i leukoworyna w bolusie) w leczeniu pierwszej linii chorych na uogólnionego raka jelita grubego znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia do niemal 21 miesięcy, przy zadowalającej tolerancji i braku nakładania się działań niepożądanych [12]. Dogodna forma podawania leków w bolusach umożliwia prowadzenie leczenia w warunkach ambulatoryjnych i lepsze warunki socjalne, nie pogarszając w sposób istotny jakości życia chorych.

Opis przypadku

Chory w wieku 42 lat z rozpoznaniem w listopadzie 2004 r. rakiem odbytnicy zgłosił się do Centrum Onkologii — Instytutu (CO-I) w celu kwalifikacji do przedoperacyjnej radiochemioterapii, a następnie operacji. W badaniu endoskopowym stwierdzono w proksymalnym odcinku odbytnicy, około 10 cm od górnego brzegu zwieraczy, okrężny naciek, twardy, powodujący zwężenie światła, uniemożliwiający wprowadzenie endoskopu. W badaniu histopatologicznym wykazano utkanie raka gruczołowego (*Adenocarcinoma G3 partim mucocellularae*). Chory zgłaszał wówczas dolegliwości, takie jak zaburzenia rytmu wypróżnień (naprzemiennie zaparcia i biegunki) będące objawami przewlekłej podniekrośnicy, bolesne parcia, sporadyczne pojawianie się krwi w stolcu, częste oddawanie moczu. Objawy trwały 3 miesiące. Pacjent schudł w tym czasie 20 kilogramów.

W momencie przyjęcia chorego do CO-I jego stan ogólny był dobry — stopień sprawności (PS, *performance sta-*

tus) według skali Zubroda wynosił 1. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego poza badaniem *per rectum*, w który potwierdzono obecność nieruchomego guza w odległości 6–7 cm od górnego brzegu zwieraczy.

Stężenie antygenu rakowo- płodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) w surowicy krwi wynosiło 993 ng/ml, natomiast w radiografii klatki piersiowej stwierdzono zwłóknienia pozapalne w szczycie płuca prawego. Za pomocą komputerowej tomografii jamy brzusznej i miednicy małej uwidoczniono objęte naciekiem zagęszczenie esiczo-odbytnicze na długości około 12 cm. Guz modelował pęcherz moczowy, przylegając do jego ściany. Ponadto stwierdzono obecność powiększonych węzłów chłonnych okołoodbytniczych i zaotrzewnowych- przyaortalnych oraz hipotensyjne ognisko o średnicy 8 mm w dolnej części prawego płata wątroby, które w ocenie klinicznej miało charakter przerzutu. W cystoskopii nie wykazano nieprawidłowości.

Na podstawie przedstawionych wyników ustalono ostateczne rozpoznanie zaawansowanego nowotworu (w stopniu cT3N3M1).

Odstąpiono od pierwotnego leczenia operacyjnego nacieku odbytniczo-esiczego. W przypadku pojawienia się objawów niedrożności planowano wyłonienie kolostomii. Ze względu na trudną sytuację socjalną i często występujące biegunki chorego zakwalifikowano do paliatywnej chemioterapii drogą doustną z zastosowaniem kapecytabiny w monoterapii (dawka 1250 mg/m² 2 × dziennie przez 14 dni, 21-dniowy rytm leczenia). Przed rozpoczęciem leczenia wyniki morfologii krwi były prawidłowe, natomiast stężenie CEA w surowicy krwi wynosiło 1320 ng/ml. Leczenie rozpoczęto w lutym 2005 roku. Tolerancja pierwszego cyklu leczenia była dobra. W trakcie drugiego cyklu pojawił się suchy uporczywy kaszel oraz duszność spoczynkowa. W chwili zgłoszenia się do CO-I PS pacjenta oceniono na 3 (chory poruszający się na wózku inwalidzkim), a w badaniu przedmiotowym osłuchowo nad polami płucnymi wykazano świsty i firczenia. Za pomocą konwencjonalnej radiografii klatki piersiowej wykazano objawy progresji choroby w postaci poszerzenia zarysu śródpiersia, zmiany węzłowe we wnęcie prawej, obustronnie nasilone zmiany śródmiąższowe. W związku z tym zakończono dotychczasowe leczenie kapecytabiną i zakwalifikowano chorego do chemioterapii według schematu FOLFIRI (irynotekan — 180 mg/m² we wlewie 90-minutowym, leukoworynę — 200 mg/m² we wlewie 2-godzinny, fluorouracyl — 400 mg/m² w bolusie, a następnie 600 mg/m²/d. we wlewie 48-godzinny). W ramach premedykacji stosowano ondansetron w dawce 8 mg oraz atropinę w dawce 0,25 mg podskórnie. Pierwszy cykl podano w dniu wizyty. Wyjściowe stężenie CEA wynosiło 2086 ng/ml. Po podaniu drugiego cyklu duszność całkowicie ustąpiła, a stan chorego znacznie się poprawił (PS 0). Stężenie CEA obniżyło się do wartości 456 ng/ml,

a po 3 cyklach wynosiło 99,4 ng/ml. Nie obserwowano nudności i biegunki. Uzyskano bardzo dobrą odpowiedź subiektywną potwierdzoną za pomocą konwencjonalnego badania radiograficznego klatki piersiowej (regresja zmian o ok. 50%). Ze względu na wczesny wiek zachorowania na raka jelita grubego i obciążone wywiady rodzinne w kierunku choroby nowotworowej (matka pacjenta — rak jelita grubego w wieku 66 lat, siostra matki pacjenta — rak trzonu macicy w wieku 65 lat, babka ze strony matki — rak trzonu macicy w wieku 65 lat) pacjenta skierowano do poradni genetycznej w celu diagnostyki molekularnej i kwalifikacji członków rodziny do programu przesiewowego dla rodzin, w których ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy jest duże.

Ze względu na młody wiek chorego, krótki wywiad oraz gwałtowną progresję choroby uznano, że włączenie do stosowanego schematu bewacyzumabu powinno poprawić skuteczność leczenia. Zmieniono schemat leczenia z FOLFIRI na IFL (irynotekan — 125 mg/m² we wlewie 90-minutowym, leukoworyna — 20 mg/m² w bolusie, fluorouracyl — 500 mg/m² w bolusie, cykl powtarzany co 7 dni) w skojarzeniu z bewacyzumabem (5 mg/kg we wlewie 90-minutowym powtarzanym co 14 dni). Po podaniu pierwszego cyklu z udziałem bewacyzumabu uzyskano obniżenie stężenia CEA do wartości 25 ng/ml, a za pomocą radiografii klatki piersiowej wykazano częściową odpowiedź (zmniejszenie zmian o ok. 80%). Chory wrócił do pracy, nadal leczono go według schematu IFL + bewacyzumab. Po 6-miesięcznym okresie od rozpoczęcia chemioterapii u pacjenta wystąpiła niedrożność. Z tego powodu w szpitalu rejonowym wykonano laparotomię. Śródoperacyjnie stwierdzono przewlekłą niedrożność i rozlane zapalenie otrzewnej, co spowodowało ograniczenie zabiegu do wyłonienia kolostomii. Po miesiącu od zabiegu ponownie wdrożono chemioterapię. W kolejnym badaniu radiograficznym klatki piersiowej nadal wykazano remisję choroby (80%), która utrzymywała się 12 miesięcy. Po 14 miesiącach stosowanej chemioterapii nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (PS 2), z wystąpieniem duszności spoczynkowej. Radiograficznie stwierdzono progresję choroby w klatce piersiowej. Stężenie CEA wzrosło do wartości 558,5 ng/ml. Ze względu na dużą dynamikę choroby i dobrą odpowiedź na stosowaną wcześniej terapię zdecydowano o zmianie schematu leczenia. Zastosowano chemioterapię zawierającą oksaliplatynę w schemacie FOLFOX4 (oksaliplatyna — 85 mg/m² we wlewie 2-godzinny, leukoworyna 200 mg/m² we wlewie 2-godzinny w 1. i 2. dniu, fluorouracyl — 400 mg/m² w bolusie w 1. i 2. dniu, fluorouracyl — 600 mg/m²/d. we wlewie 48-godzinny, cykl powtarzany co 14 dni). Przed i po podaniu drugiego cyklu pojawiły się wymioty, które całkowicie ustąpiły po domięśniowym zastosowaniu hydroksyzyny w dawce 50 mg. Uzyskano poprawę stanu sprawności (PS 1), a duszność występowała

jedynie po wysiłku. Po 4 cyklach chemioterapii nastąpiło gwałtowne pogorszenie, w którym dominowała duszność spoczynkowa, a chory poruszał się na wózku inwalidzkim. W badaniu radiograficznym klatki piersiowej wykonanym w rejonowym szpitalu chorób płuc wykazano znaczną progresję choroby. Chorego skierowano do opieki hospicyjnej. Pacjent zmarł w lipcu 2006 roku. Czas przeżycia w stadium choroby uogólnionej wynosił 19 miesięcy, przy czym chemioterapię stosowano 16 miesięcy.

Dyskusja

Przedstawiony opis dotyczy chorego, który trafił do Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie w stanie ciężkim z objawami nasilonej niewydolności oddechowej. Podjęto paliatywną chemioterapię z udziałem irynotekanu, fluorouracylu i leukoworyny (schemat FOLFIRI). Po pierwszym cyklu stwierdzono istotną poprawę stanu ogólnego i znaczną remisję choroby w zakresie płuc. Zważywszy na gwałtowny przebieg choroby i szybki rozwój zmian przerzutowych w płucach zdecydowano oprócz chemioterapii zastosować leczenie celowane bewacyzumabem (przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw VEGF). Odpowiedź na zastosowane leczenie należy uznać za bardzo dobrą. Objawy niewydolności oddechowej całkowicie ustąpiły, stężenie CEA w surowicy krwi obniżyło się 80-krotnie, a zmiany przerzutowe w płucach uległy znacznej regresji (80%). Chory powrócił do normalnej aktywności (w tym zawodowej) na okres 10 miesięcy. Całkowity czas przeżycia wyniósł 19 miesięcy.

Układ zachorowań w rodzinie chorego spełnia Kryteria Amsterdamskie II dla rozpoznania zespołu Lyncha, w którym stwierdza się uwarunkowaną dziedzicznie wysoką predyspozycję do zachorowania na raka jelita grubego i inne nowotwory przewodu pokarmowego (jelito cienkie, żołądek), nowotwory górnych dróg moczowych (nerka, miedniczka nerkowa, moczowód), natomiast u kobiet również na raka błony śluzowej trzonu macicy i raka jajnika.

W ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych w genetycznych poradniach onkologicznych jest realizowany „Program opieki nad rodzinami uwarunkowanego dziedzicznie wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Wczesne wykrywanie i prewencja raka jelita grubego i trzonu macicy”, dzięki któremu możliwa jest diagnostyka molekularna i opieka w rodzinach, w których podejrzewa się zespół Lyncha.

W DNA krwi obwodowej pacjenta badano geny naprawy *MLH1*, *MSH2*, w których najczęściej wykrywa się mutacje predysponujące do zespołu Lyncha. W żadnym z tych genów nie stwierdzono u chorego zmian patologicznych. Wynik testu nie wyklucza mutacji w innym z genów naprawy, ponieważ rutynowo nie bada się genu

MSH6, pMS1 i pMS2. Zatem pomimo braku molekularnego potwierdzenia rozpoznania ustalonego na podstawie kryteriów klinicznych krewnym pacjenta pierwszego stopnia zaproponowano opiekę analogiczną do podejmowanej w stosunku do osób z grupy maksymalnego ryzyka zachorowania na nowotwór ze spektrum zespołu Lyncha.

Piśmiennictwo

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics 2006. *CA Cancer J. Clin.* 2006; 56: 106–130.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2006.
3. 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.
4. Slatz L.B., Cox J.V., Blanke C. i wsp. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 905–914.
5. 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 randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
6. Köhne C., Van Cutsem E., Wils J. i wsp. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: EORTC GI Group Study 40986. *J. Clin. Oncol.* 2005; 22: 4856–4865.
7. de Gramont A., Figer A., Seymour M. i wsp. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2938–2947.
8. Rothenberg M.L., Oza A.M., Bigelow R.H. i wsp. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2059–2069.
9. Colucci G., Maiello E., Gebbia V. i wsp. Phase III randomised trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale (GOIM). *J. Clin. Oncol.* 2005; 22: 4866–4875.
10. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005; 10: 250–261.
11. Stewart B.W., Kleihues P. *World Cancer Report* 2003; 198–202.
12. Hurvitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Addition of bevacizumab (rhuMAb 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.