

Gruczolakorak wyrostka robaczkowego

Olga Milbrandt¹, Anna Szafryna-Kliwicka², Piotr Tomczak¹, Rodryg Ramlau¹

Przedstawiono przypadek 58-letniej kobiety z rozpoznaniem w diagnostyce guza jajnika przerzutowym gruczolakorakiem śluzowym wyrostka robaczkowego. Ze względu na zaawansowanie choroby oraz niski stopień zróżnicowania nowotworu leczenie pacjentki wymagało trwającej 3 lata ciągłej i intensywnej terapii systemowej. Znaczącą rolę w przebiegu choroby odgrywały również interwencje chirurgiczne, gdyż pacjentka przeszła 4 reoperacje z powodu wznowy miejscowej. Historia choroby tej chorej jest przykładem problemów w terapii i diagnostyce nietypowych nowotworów wynikających z ich niespecyficznych objawów oraz odmiennej ewolucji choroby.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 3: 270–273

Słowa kluczowe: gruczolakorak, wyrostek robaczkowy, leczenie paliatywne, chirurgia, chemioterapia, terapia molekularna, regorafenib, jakość życia

Wstęp

Rak jelita grubego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Europie. Jest niemal zawsze gruczolakorakiem i lokalizuje się w większości przypadków w odbytnicy i esicy [1]. Natomiast pierwotny gruczolakorak wyrostka robaczkowego jest bardzo rzadkim nowotworem, stanowiącym niespełna 0,5% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego [2]. W literaturze opisano tylko około 250 jego przypadków [3, 4]. Zachorowania najczęściej stwierdzane są u pacjentów między 40 a 80 rokiem życia [5].

Wyróżniamy dwa typy gruczolakoraków wyrostka robaczkowego: gruczolakorak śluzotwórczy (*mucinous adenocarcinoma*) i nowotwór śluzotwórczy wyrostka robaczkowego o niskiej złośliwości (LAMN — *low-grade appendiceal mucinous neoplasm*) [1]. LAMN charakteryzuje się wysokim stopniem dojrzałości komórek, rośnie powoli i rozsiewa się wyłącznie w obrębie jamy otrzewnowej, tworząc obraz *low-grade pseudomyxoma peritonei*. Gruczolakorak śluzotwórczy nacieka natomiast tkanki otaczające i szerzy się drogami naczyń [1, 2]. Najczęstszą lokalizacją przerzutów są

węzły chłonne, jama otrzewnowa i jajniki [6]. Przerzuty do jajnika są rozpoznawane u 10% chorych, z czego większość (70–80%) stanowią przerzuty do obu jajników [7, 8].

Brak specyficznych objawów pierwotnego raka wyrostka robaczkowego powoduje, iż wstępnym rozpoznaniem przedoperacyjnym najczęściej jest ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, rzadziej niedrożność przewodu pokarmowego lub guz jajnika [2, 5]. Właściwe rozpoznanie nowotworu uzyskuje się dopiero na podstawie badania histopatologicznego usuniętego wyrostka robaczkowego. Rokowanie pacjentów z pierwotnym rakiem wyrostka robaczkowego jest bardzo poważne. Szanse przeżycia 5-letniego ma 32% pacjentów [6, 9].

Opis przypadku

Od grudnia 2010 roku 54-letnia wówczas pacjentka była diagnozowana z powodu epizodycznych dolegliwości bólowych w śródbrzuchu, które samoistnie ustępowały. W szpitalu rejonowym, na podstawie konsultacji ginekologicznej, badań laboratoryjnych i obrazowych (USG i TK jamy brzusz-

¹Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu

Artykuł w wersji pierwotnej:

Milbrandt O, Szafryna-Kliwicka A, Tomczak P, Ramlau R. Adenocarcinoma of the appendix — case study. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 486–489. Należy cytować wersję pierwotną.

nej, w których nie uwidoczniło patologicznych zmian), wykluczono ostre zapalenie wyrostka robaczkowego oraz ginekologiczne przyczyny bólu. Wykonano badanie PET-CT, w którym odnotowano wzmożone gromadzenie znacznika w rzucie jajnika prawego.

W marcu 2011 roku pacjentka została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego z wstępnym rozpoznaniem guza jajnika prawego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono przerzuty gruczolakoraka. Poszerzono zakres operacji, wykonując hemikolektomię prawostronną i histerektomię wraz z usunięciem przydatków. Na podstawie badania histopatologicznego z zabiegu rozpoznano śluzotwórczego gruczolakoraka wyrostka robaczkowego o niskim stopniu zróżnicowania (*adenocarcinoma mucinosum appendicis vermiformis* G3), naciekającego sieć większą, prawy jajnik i jeden węzeł chłonny.

W kwietniu 2011 roku pacjentka w stanie ogólnym dobrym (ECOG 0) została przyjęta na Oddział Chemioterapii w Klinice Onkologii w Poznaniu. W badaniu podmiotowym pacjentka skarżyła się na niewielkie dolegliwości bólowe brzucha w prawym dole biodrowym bez potrzeby przyjmowania leków przeciwbólowych. W badaniu fizykalnym stwierdzono jedynie bliznę po laparotomii bez cech wznowy. Parametry biochemiczne i morfotyczne krwi były prawidłowe, markery nowotworowe podwyższone (CEA 5,1 ng/ml).

Z powodu zaawansowania klinicznego pT4pN1M1 zakwalifikowano chorą do I linii chemioimmunoterapii paliatywnej według schematu FOLFIRI z bewacyzumabem w dawce 10 mg/kg. Przewidując długotrwałą terapię, dla lepszego komfortu pacjentki założono port naczyniowy, zabezpieczając trwały dostęp do naczyń żylnych. Do października 2011 roku pacjentka otrzymała 12 kursów co 14 dni, z dobrą tolerancją leczenia. W kontrolnych badaniach obrazowych (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy) nie stwierdzono zmian sugerujących proces nowotworowy oraz odnotowano spadek stężenia CEA (3,4 ng/ml).

W grudniu 2011 roku pacjentka skarżyła się na silne bóle brzucha w okolicy prawego dołu biodrowego z promieniowaniem do prawej pachwiny. Ze względu na kliniczne cechy progresji choroby nowotworowej, niewidoczne niestety w badaniach obrazowych (MR miednicy nie wykazało cech wznowy miejscowej), zdecydowano o laparotomii zwiadowczej. W styczniu 2012 roku wykonano resekcję wznowy miejscowej (usunięcie dystalnego odcinka moczowodu z implantacją proksymalnego odcinka moczowodu do pęcherza moczowego, resekcję tętnicy biodrowej wewnętrznej prawej oraz odcinkową resekcję jelita krętego z zespoleniem typu Valtrac). Badanie PET-CT wykonane po operacji nie wykazało metabolicznych cech wznowy lub przerzutów. Od lutego do lipca 2012 roku chora otrzymała 12 kursów pooperacyjnej chemioterapii paliatywnej według schematu FOLFOX-4. Leczenie było powikłane neutropenią 3 st.

(wg CTCAE), wymagającą stosowania w profilaktyce wtórnej G-CSF (filgrastim).

W oceniającym dotychczasową terapię badaniu PET-CT z sierpnia 2012 roku uwidoczniło ognisko wznowy miejscowej w miednicy. Poziom CEA wynosił wówczas 12,3 ng/ml. Po interdyscyplinarnej konsultacji chora została zakwalifikowana do drugiej reoperacji, w trakcie której wykonano odcinkową resekcję esicy z zespoleniem koniec do końca oraz odcinkową resekcję jelita krętego z zespoleniem bok do boku.

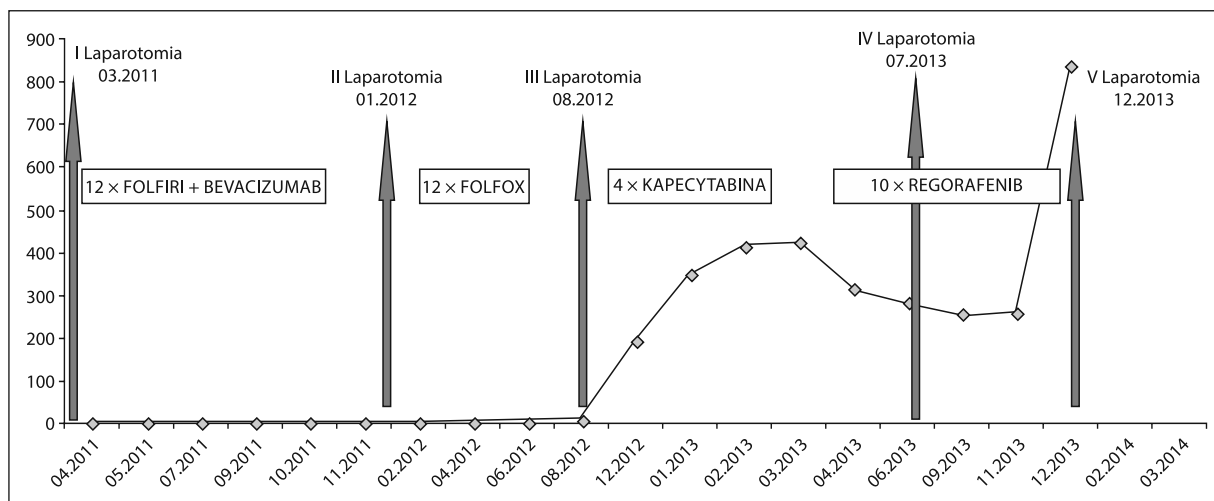
Badanie PET-CT z października 2012 roku, w którym stwierdzono wznowę w okolicy szwów pozabiegowych jelita krętego oraz przerzut do węzła chłonnego biodrowego wewnętrznego prawego pokazało, że leczenie chirurgiczne okazało się nieskuteczne. Rozważono możliwość terapii ukierunkowanej molekularnie, jednak z powodu wykrytej w badaniu PCR mutacji w eksonie 1 genu KRAS pacjentka nie uzyskaby korzyści z leczenia antagonistami EGFR (cetyksymab, pamicumumab). Od listopada 2012 roku w III linii chemioterapii paliatywnej chora otrzymała 4 kursy kapecytabiny (1250 mg/m² p.o. 2 razy dziennie przez 14 dni) co 21 dni — bez poprawy klinicznej i markerowej.

W związku z wyczerpaniem dostępnych metod leczniczych wystąpiono z wnioskiem do NFZ o sprowadzenie dla chorej z zagranicy produktu leczniczego — regorafenibu. Lek ten w badaniach klinicznych III fazy wykazał wyższą skuteczność w zakresie OS w porównaniu do placebo u pacjentów, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu wszystkich standardowych terapii. Mimo wskazań klinicznych i zasadności wniosku nie uzyskano zgody od NFZ na leczenie ww. produktem.

W marcu 2013 roku chora została przyjęta na Oddział Chemioterapii w celu oceny dotychczasowej terapii kapecytabiną. W chwili przyjęcia pacjentka zgłaszała nasilenie bólu w okolicy prawego dołu biodrowego, promieniującego do prawej pachwiny, utrzymujący się od 5 dni brak stolca oraz stałe zmęczenie. Stan sprawności ogólnej chorej był dość dobry (ECOG 1). W badaniu fizykalnym stwierdzono odstępstwa: wyczuwalny palpacyjnie guz w prawym dole biodrowym o śr. około 5 cm. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono niewielką leukocytozę i niedokrwistość 1 st. (CTCAE) oraz brak innych odchyśleń.

Po konsultacji chirurgicznej wykluczono niedrożność jelit, a w wyniku intensywnego leczenia objawowego i przeciwbólowego uzyskano poprawę stanu ogólnego pacjentki. W wykonanym MR miednicy uwidoczniło w okolicy prawego dołu biodrowego patologiczną masę o wymiarach 70 × 54 × 85 mm naciekającą mięśnie miednicy, naczynia biodrowe oraz ścianę pęcherza moczowego.

Ze względu na znaczną progresję kliniczną i markerową (CEA 426 ng/ml) przedstawiono chorej propozycję leczenia w ramach badania klinicznego regorafenibem. Chora wyraziła zgodę i rozpoczęła w otwartym badaniu klinicznym fazy III b



Rycina 1. Stężenia CEA w trakcie terapii [ng/ml]

(BAY 73-4506/15967) doustne leczenie regorafenibem w dawce 160 mg na dobę (1 × 4 tabl. po 40 mg przez 21 dni) co 28 dni. Po pierwszym cyklu leczenia stężenie CEA obniżyło się (319 ng/ml), i uzyskano poprawę stanu ogólnego chorej, w tym mniejsze dolegliwości bólowe oraz unormowanie rytmu wypróżnień. Nie odnotowano też żadnych efektów ubocznych leczenia. W pierwszej ocenie skuteczności leczenia po 3 cyklach, na podstawie badania MR, wykazano regresję wielkości zmiany (śr. 45 mm, bez cech naciekania pęcherza moczowego) oraz spadek stężenia CEA do wartości 286 ng/ml. Ze względu na dobrą tolerancję leczenia, częściową radiologiczną remisję choroby i spadek markerów nowotworowych zdecydowano o kontynuacji terapii regorafenibem. W trakcie 4 cyklu z powodu niedokrwistości 3 st. (wg CTCAE) oraz zakażenia dolnych dróg moczowych pacjentka wymagała przetoczenia 2 jednostek KKCz oraz antybiotykoterapii.

Z uwagi na powtarzające się objawy zakażenia układu moczowego oraz obecność treści kałowej w badaniu ogólnym moczu, w lipcu 2013 wykonano badanie PET-CT, które potwierdziło obecność przetoki jelitowo-pęcherzowej. Zakwalifikowano pacjentkę do interwencji chirurgicznej. Wykonano omijające zespolenie w obrębie jelita czczego i krętego.

Po 6. cyklu immunoterapii regorafenibem chora zaczęła systematycznie tracić na wadze, przy dobrym apetycie osią-

gając najniższą wagę w trakcie 9. cyklu (3. st. wg CTCAE), co było powodem do redukcji dawki leku do 80 mg na dobę. Cykl 7. i 10. był powikłany niedokrwistością 3. st. (wg CTCAE), wymagającą przetoczenia KKCz. Ocena radiologiczna w badaniu KT w listopadzie 2013 roku wykazała zwiększenie wymiarów zmiany w prawym dole biodrowym (81 × 64 mm), cechy przetoki jelitowo-pęcherzowej oraz naciek na prawy mięsień zstłonowy wewnętrzny.

W grudniu 2013 roku z chora przeszła kolejną reoperację w trybie nagłym z powodu przetoki jelitowo-pochwowej. Wykonano wówczas ileostomię pętlową, uzyskując poprawę stanu klinicznego chorej.

Biorąc pod uwagę progresję radiologiczną oraz markerową choroby nowotworowej, a także osłabienie chorej, wyniszczonej wielolekową, intensywną terapią trwającą bez przerwy 3 lata, postanowiono zakończyć leczenie po 10 cyklach immunoterapii regorafenibem. Chora przez 3 miesiące była pod opieką hospicjum domowego, w ramach którego, mimo najlepszego leczenia podtrzymującego, ból w okolicy prawego podbrzusza nasilił się, wystąpił również częściowy niedowład prawej kończyny dolnej. W marcu 2014 roku po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii regorafenibem pacjentka zmarła w domu.

Stężenia CEA w trakcie terapii przedstawiono na rycinie 1.

Tabela I. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia uzyskane w badaniu CORRECT

Parametr skuteczności	Współczynnik ryzyka* (95% CI)	Wartość p (jednostronna)	Mediana (95% CI) stivarga plus BSC (N = 505)	Mediana (95% CI) placebo plus BSC (N = 255)
Przeżycie całkowite	0,774 (0,636, 0,942)	0,005178	6,4 mies. (5,9, 7,3)	5,0 mies. (4,4, 5,8)
Czas przeżycia bez progresji**	0,494 (0,419, 0,582)	< 0,000001	1,9 mies. (1,9, 2,1)	1,7 mies. (1,7, 1,7)

*współczynnik ryzyka < 1 faworyzuje produkt leczniczy stivarga; **w oparciu o przeprowadzoną przez badacza ocenę odpowiedzi guza; BSC (best supportive care) — najlepsze leczenie podtrzymujące

Podsumowanie

Od chwili rozpoznania zaawansowanego gruczolokoraka wyrostka robaczkowego do śmierci chorej minęło 36 miesięcy, natomiast od rozpoczęcia terapii regorafenibem — 12 miesięcy. Analizując opisany przypadek i wyniki badania III fazy CORRECT (w grupie z regorafenibem media na OS — 6,4 miesiąca, a w grupie placebo — 5,0 miesiąca, HR = 0,77; p = 0,0052) z pewnością można uznać, iż chora uzyskała korzyść kliniczną z tego leczenia.

W praktyce klinicznej oznacza to, że monoterapia tym multikinazowym inhibitorem może na jakiś czas ustabilizować chorobę, a w konsekwencji przedłużyć życie pacjentom w dobrym jeszcze stanie ogólnym, którym nie pozostaje żadna inna opcja leczenia. Warto odnotowania jest również to, iż pacjentka dobrze tolerowała leczenie, a oprócz utraty wagi nie prezentowała żadnych typowych dla regorafenibu działań niepożądanych, takich jak zespół ręka-stopa i nadciśnienie. Sugerować to może, iż efekty uboczne leczenia mogą być konsekwencją długotrwałej wcześniejszej chemioterapii oraz samego postępu choroby.

Wykaz skrótów

CEA (*carcinoembryonic antigen*) — antygen karcynoembrionalny

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa

CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) — skala oceny toksyczności leczenia

ECOG — skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group

FOLFIRI — (fluorouracyl 400 mg/m² w bolusie i 600 mg/m² we wlewie 48-godzinny, folinian wapniowy 200 mg/m² we wlewie 2-godzinny, irynotekan 150 mg/m²)

FOLFOX-4 — (oksaliplatyna 85 mg/m² we wlewie 2-godzinny, fluorouracyl 400 mg/m² w bolusie i 600 mg/m² we wlewie 48-godzinny, folinian wapniowy 200 mg/m² we wlewie 2-godzinny)

G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

KKCz — koncentrat krwinek czerwonych

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji

QoL (*quality of life*) — jakość życia

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Lek. Olga Milbrandt

Oddział Chemioterapii

ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań

tel. 61 854 9019; faks 61 854 90 72

e-mail: olga_m@op.pl

Otrzymano: 27 lipca 2016 r.

Przyjęto do druku: 24 października 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Jassem J, Potemski P. *Nowotwory układu pokarmowego. Praktyczny przewodnik dla lekarzy*. Gdańsk: Via Medica, 2014.
2. Kaczmarkiewicz C, Grzybowski Z, Rzeszutek M. Gruczolakorak wyrostka robaczkowego. *Pol Przegl Chir* 2004; 76: 399–402.
3. McCusker ME, Cote TR, Clegg LX i wsp. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973–1998. *Cancer* 2002; 94: 3307–3312.
4. Kopeć B, Kula Z. Pierwotny gruczolakorak wyrostka robaczkowego — opis przypadku. *Współcz Onkol* 2007; 11: 26–28.
5. Andersson A, Bergdahl L, Boquist L. Primary carcinoma of the appendix. *Ann Surg* 1976; 183: 53–57.
6. Szarmach A, Świętoń D, Szydłowska-Szarmach E i wsp. Guz Krukenberga — problem interdyscyplinarny — opis przypadku. *Ginek Pol* 2014; 85: 545–548.
7. Paone JF, Bixler TJ, Imbembo AL. Primary mucinous adenocarcinoma of the appendix with bilateral Krukenberg ovarian tumors. *Johns Hopkins Med J* 1978; 143: 43–47.
8. Liapis A, Michailidis E, Bakas P i wsp. Mucinous tumors of the appendix presenting as primary tumors of the ovary. Report of two cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 113–115.
9. Ito H, Osteen RT, Bleday R i wsp. Appendiceal adenocarcinoma: long-term outcomes after surgical therapy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 474–480.
10. Grothey A. Characteristics and outcomes of patients enrolled in the CORRECT and CONCUR phase 3 trials of regorafenib for metastatic colorectal cancer (mCRC). ESMO, 17th World Congress on Gastrointestinal Cancer 2015, Barcelona, abstract O-0011.