

# "Wszystkie ręce na pokład"- rola postępowania wielodyscyplinarnego w leczeniu raka jelita grubego.

Artykuł dotyczący profilaktyki, wczesnej diagnostyki i podstawowych zasad leczenia raka jelita grubego. Autorem artykułu jest Marek Gelej, który jest onkologiem klinicznym i pracuje od wielu lat w Oddziale Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii a jego zainteresowania zawodowe szczególnie dotyczą nowotworów przewodu pokarmowego.

## Szanowne koleżanki i koledzy.

Oddajemy w Państwa ręce artykuł dotyczący profilaktyki, wczesnej diagnostyki i podstawowych zasad leczenia raka jelita grubego. W województwie opolskim w 2002 roku raka jelita grubego rozpoznano u 382 osób natomiast w 2012 u 454. Wzrost liczby zachorowań obserwujemy u mężczyzn i kobiet w każdej grupie wiekowej, ale najszybszy w grupie mężczyzn po 65 roku życia. Biorąc pod uwagę wydłużający się średni czas życia oraz zwiększenie liczby osób z nadwagą i otyłością należy spodziewać się dalszego wzrostu liczby zachorowań w najbliższych latach. Niestety znaczna część raków jelita grubego jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium, gdzie w większości przypadków możemy leczeniem onkologicznym wydłużyć pacjentowi czas życia lub zmniejszyć nasilenie objawów związanych z chorobą, jednak mamy niewielką szansę na wyleczenie pacjenta. W 2011 roku w województwie opolskim rozpoznano raka jelita grubego u 475 osób. Z tej grupy w Opolskim Centrum Onkologii było konsultowanych i leczonych 375 pacjentów co pozwoliło na określenie u nich stopnia zaawansowania. Niestety u 124 pacjentów (33%) stwierdzono zmiany przerzutowe (IV stopień zaawansowania) w chwili postawienia rozpoznania. Cyfra ta nie napawa optymizmem i trudno się spodziewać wyraźnej poprawy wyników leczenia bez rozpoznawania choroby we wcześniejszym stadium. Wyniki leczenia raków jelita grubego w Polsce są gorsze od średniej europejskiej o około 15%. Zapewne ważną rolę odgrywa niska akceptacja badań przesiewowych i częste bagatelizowanie niespecyficznych, wczesnych objawów. Również informacja odnośnie roli badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego jest mniej powszechna niż w kierunku raka piersi lub szyjki macicy. Jednocześnie postęp nauk podstawowych, biologii molekularnej, wprowadzenie nowych leków „celowanych” wpłynął na poprawę pięcioletnich przeżyć, które wyniosły w 2000 roku 43,7% a w 2005 roku 48,3%. Poniższy artykuł kładzie nacisk na wczesne objawy choroby i możliwości wczesnego wykrycia oraz porusza istotne informacje dotyczące diagnostyki, leczenia i obserwacji po zakończonym leczeniu onkologicznym. W sposób skrótowy przedstawia najczęstsze objawy uboczne, które mogą pojawić się podczas leczenia onkologicznego i z którymi pacjent może zgłosić się do Państwa gabinetu lekarskiego. Niewątpliwie artykuł stanowi skrócone kompendium i zawiera podstawowe informacje ocenione przez autora jako istotne i przydatne. Jeżeli jakieś zagadnienie szczególnie Państwa zainteresuje to w tekście znajdują się odnośniki do literatury gdzie są one szerzej omówione oraz podane są dane kontaktowe do autora, który zadeklarował pomoc w przypadku pytań lub wątpliwości. Autorem artykułu jest Marek Gelej, który jest onkologiem klinicznym i pracuje od wielu lat w Oddziale Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii a jego zainteresowania zawodowe szczególnie dotyczą nowotworów przewodu pokarmowego.

Lek med. Marek Szwiec  
Oddział Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii  
Przewodniczący Opolskiego Oddziału PTO w Opolu

Rak jelita grubego zajmuje drugie miejsce pod względem częstości zachorowań u obu płci. W ostatniej dekadzie obserwuje się stały wzrost zachorowalności i umieralności na ten nowotwór. Wskaźnik przeżyć 5-letnich w Polsce należy do najniższych w Europie i wynosi niewiele ponad 40%. Przyczyny takiego stanu rzeczy są złożone i wieloczynnikowe. Sytuacja wymaga poprawy w zakresie profilaktyki pierwotnej i wtórnej jak również systemu wczesnej diagnostyki i leczenia.

Profilaktyka

Ryzyko rozwoju raka jelita grubego związane jest z czynnikami niemodyfikowalnymi takimi jak wiek i predyspozycja genetyczna oraz czynnikami środowiskowymi. Dowiedziono zależności między otyłością, a zachorowaniem na raka jelita grubego. Patomechanizm rozwoju nowotworu wynika z towarzyszącej otyłości insulinooporności, która powoduje stymulację wielu proliferacyjnych szlaków sygnałowych. Dzielne spożycie powyżej 2 drinków na dobę (ok 30g etanolu) zwiększa dwukrotnie ryzyko zachorowania na raka jelita grubego – alkohol bowiem nasila insulinooporność i jest bogato kaloryczny. Dieta bogata w czerwone mięso (szczególnie wysoko przetworzone) i w tłuszcze zwierzęce może stymulować rozwój nowotworów jelita grubego. Wynika to nie tylko z nadmiernej kaloryczności pokarmów ale najprawdopodobniej również z ekspozycji na kancerogeny zawarte w potrawach mięsnych przygotowanych w wysokiej temperaturze (smażone). Z uwagi na ekspozycje na kancerogeny również palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia raka jelita grubego. Szacuje się, iż zmiana stylu życia może obniżyć zagrożenie tym nowotworem nawet o 70%. Zaleca się rzucenie palenia, ograniczenie alkoholu i ograniczenie spożycia czerwonego mięsa na rzecz białka zawartego w produktach mlecznych, rybach i drobiu. Ochronny wpływ tego typu diety wiąże się najprawdopodobniej z dużą zawartością w wymienionych produktach metioniny, związku biorącego udział w naprawie DNA. Korzystne działanie ma również dieta bogata w owoce i warzywa, bogata w błonnik, który przyspiesza pasaż jelitowy, co może skracać kontakt wspomnianych kancerogenów ze śluzówką jelita. Zalecane jest spożycie co najmniej 5 porcji dziennie. Regularna aktywność fizyczna pozwala na utrzymanie prawidłowej masy ciała, stąd też zaleca się zachowanie aktywności ruchowej na poziomie co najmniej 30 min umiarkowanego wysiłku przez 5 dni w tygodniu. Od dłuższego czasu pojawiają się doniesienia o możliwości chemoprewencji tego nowotworu. Badania z randomizacją wykazały, iż wieloletnie stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce ok 300mg/d zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jelita grubego, jednakże z uwagi na możliwe działania niepożądane (krwawienia) chemoprewencja nie jest zalecana.

Kolejnym elementem profilaktyki raka jelita grubego są badania przesiewowe. Celem skryningu jest wykrycie w zdrowej populacji zmian przednowotworowych oraz wczesnych postaci raka, pozwalających na skuteczne leczenie. Rak jelita grubego rozwija się ze zmian łagodnych - gruczolaków przyjmujących postać polipów a proces przemiany trwa najczęściej kilkanaście lat. W wielu krajach funkcjonują programy badań przesiewowych wykorzystujące różne metody skryningowe, do których należą: kolonoskopia, sigmoidoskopia i badania kału na krew utajoną. Badanie kału na krew utajoną może być przeprowadzone metodą gwajakolową (gFOBT) lub immunologiczną (iFOBT). Dysponujemy kilkoma testami gFOBT- starsze testy wykazują bardzo niską czułość na poziomie 30-40%, dopiero badanie kilku próbek zwiększa ich czułość do 80-90%. Pomimo to wykonywany co 1-2 lata test gFOBT pozwala na zmniejszenie umieralności na raka jelita grubego o 14-16%. Badanie metodą immunologiczną, pomimo iż jest droższe, cechuje się lepszą efektywnością - jest bardziej specyficzne, nie wymaga badania kilku próbek, zachowując wysoką czułość. Badania porównujące obie metody wykazały o 10% większą zgłaszalność dla testu immunologicznego.

Olbrymią zaletą badań endoskopowych jest możliwość usunięcia polipów, co stanowi również sposób profilaktyki pierwotnej raka. Randomizowane badania z zastosowaniem sigmoidoskopii wykazały redukcję umieralności sięgającą 30% zaś efektywność skryningu za pomocą kolonoskopii została potwierdzona pośrednio przez liczne badania obserwacyjne. Kolonoskopia, w odróżnieniu od sigmoidoskopii, umożliwia ocenę całego jelita grubego. Meta-analiza 10 badań obserwacyjnych z wykorzystaniem sigmoidoskopii i 6 badań obserwacyjnych z wykorzystaniem kolonoskopii sugeruje 40-60% mniejsze ryzyko zachorowania i zgonu z powodu raka jelita grubego w przypadku stosowania kolonoskopii. Prowadzone są również badania dotyczące innych metod diagnostycznych: wirtualnej kolonoskopii, badania mutacji DNA w złuszczonej komórce nabłonka jelita, obecnych w stolcu. W Polsce program badań przesiewowych opiera się na wykonaniu badania kolonoskopowego i jest realizowany w dwóch systemach: oportunistycznym i „zapraszanym”. Od 2012 r. wysyłane są imienne, jednokrotne zaproszenia na kolonoskopię dla osób w wieku 55-64 lata. Dodatkowo, nadal działa system oportunistyczny, w którym osoby bez zaproszenia mogą same zgłosić się na kolonoskopię przesiewową. Dotyczy to osób w wieku 50-65 lat lub 40-65 lat, jeżeli występuje dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego. Do

badania nie są kwalifikowane osoby, które miały wykonaną kolonoskopię w ciągu ostatnich 10 lat. Lista pracowni endoskopowych oraz szczegóły programu przesiewowego dostępne są na stronie internetowej [www.pbp.org.pl](http://www.pbp.org.pl). Niestety zgłaszalność na badania kolonoskopowe w Polsce jest nadal bardzo niska. W 2012 r. w województwie opolskim w ramach programu badań przesiewowych realizowanych w systemie oportunistycznym wykonano jedynie 224 kolonoskopie.

## Diagnostyka i objawy

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Większość pacjentów z rakiem jelita grubego nie zgłasza istotnych dolegliwości lub są one niespecyficzne i mogą umknąć uwadze pacjenta. Dlatego bardzo ważne jest wyrobienie sobie nawyku samokontroli - obserwacja rytmu wypróżnień i obecności krwi w kale. Do najczęstszych objawów raka odbytnicy i lewej połowy okrężnicy należą bowiem trwająca dłużej niż 6 tygodni zmiana rytmu wypróżnień, jawne krwawienie z odbytu i bóle lub skurcze brzucha. U pacjentów z rakiem zlokalizowanym w prawej połowie okrężnicy objawy chorobowe występują późno a najczęstszym symptomem jest niedokrwistość związana z utajonym krwawieniem i dolegliwości bólowe brzucha. Do innych objawów mogących towarzyszyć chorobie nowotworowej jelita grubego należą: utrata masy ciała, wyczuwalny guz w jamie brzusznej, ból przy wypróżnianiu, daremne parcie na stolec, poczucie niepełnego wypróżnienia. Istotny wpływ na wartość prognostyczną w/w objawów ma wiek pacjenta - mniej niż 2% raków występuje u osób poniżej 40 r.ż., ponad 3/4 tych nowotworów rozpoznawanych jest po 60 roku życia. Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej przyjmując pacjenta z podejrzanymi objawami musi podjąć decyzję, u którego chorego nowotwór jest mało prawdopodobny, a u którego pacjenta wymagana jest pilna diagnostyka onkologiczna. Pomocne w odpowiedzi na to pytanie mogą być wytyczne Brytyjskiego Instytutu Zdrowia (NICE). Wytyczne te, uaktualnione w 2011r., dotyczą postępowania w przypadku podejrzenia nowotworu. Można się z nimi zapoznać na stronie internetowej - [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). Tabela nr 1 zawiera wskazania do pilnej diagnostyki w kierunku raka jelita grubego

Podstawowym badaniem przy podejrzeniu raka jelita grubego jest badanie proktologiczne (per rectum). Około 30% raków leży w zasięgu 20 cm od odbytu i przynajmniej część z nich można stwierdzić podczas badania per rectum. Główną procedurą pozwalającą na postawienie rozpoznania nowotworu jelita grubego jest endoskopia – pozwala na określenie jego lokalizacji oraz pobranie materiału biopsyjnego do badania histopatologicznego. Badaniem pozwalającym na dokładną ocenę zmian w wątrobie oraz ocenę wielkości guza i stopnia naciekania narządów sąsiednich jest tomografia komputerowa (TK). Czułość tomografii komputerowej jest natomiast niewielka w wykryciu rozsiewu do otrzewnej. Nie zaleca się również rutynowego wykonywania TK klatki piersiowej, gdyż nie wykazano związanych z badaniem korzyści klinicznych. Ultrasonografia jamy brzusznej może być pomocna w wykazaniu przerzutów, chociaż cechuje się dużo niższą czułością niż TK, jest za to cennym badaniem śródoperacyjnym do oceny przerzutów w wątrobie, co pozwala modyfikować strategię postępowania w trakcie zabiegu. Przy umiejscowieniu guza w odbytnicy zaleca się wykonanie badania metodą rezonansu magnetycznego (MR). W badaniu tym ocenia się głębokość nacieku nowotworowego w ścianie odbytnicy, obecność nacieku mezorectum, okoliczne węzły chłonne. Rolą badania MR jest odpowiedź na pytanie czy w danym przypadku powinny być zastosowane terapia neoadjuwantowa- radioterapia lub radiochemioterapia. Nie rekomenduje się stosowania rutynowo badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT) w diagnostyce wczesnego raka jelita grubego, może być ono natomiast cenną metodą w diagnostyce wznowy choroby – w przypadku zwiększającego się stężenia antygenu karcinoembrionalnego (CEA) przy prawidłowych wynikach badań obrazowych oraz do różnicowania wznowy choroby od zmian wywołanych leczeniem. Ocena markera CEA przed operacją ma znaczenie prognostyczne, brak normalizacji markera po leczeniu operacyjnym może świadczyć o przetrwałej chorobie.

Osobnym tematem są badania kontrolne przeprowadzane po zakończonym leczeniu onkologicznym. Wytyczne towarzystw naukowych, grup eksperckich i praktyka kliniczna w

ośrodkach onkologicznych są rozbieżne. Nie ustalono dotąd jednego standardu odnośnie rodzaju wykonywanych badań i częstości wizyt. Dostępne dane wskazują jednak na zasadność prowadzenia intensywnej obserwacji u pacjentów z nowotworem jelita grubego. U chorych poddanych intensywnej obserwacji dwukrotnie częściej istnieje szansa na podjęcie radykalnej operacji wznowy. W przypadku raka okrężnicy zaleca się wykonywanie regularnych oznaczeń markera CEA i badań TK. Częstość badań zależna jest od stopnia zaawansowania i indywidualnie dostosowana do ryzyka wznowy każdego pacjenta. Według zaleceń ESMO wskazane jest wykonanie oznaczeń CEA co 3-6 miesięcy przez 3 lata i co 6 miesięcy w 4 i 5 roku. Badanie TK jamy brzusznej i klatki piersiowej co 6-12 miesięcy przez 3 lata u chorych z dużym ryzykiem. Poza badaniami obrazowymi ważną rolę odgrywają kontrolne badania kolonoskopowe. Jeżeli przed leczeniem operacyjnym nie było wykonane pełne badanie kolonoskopowe, należy je wykonać po zakończeniu leczenia uzupełniającego, a następnie w trakcie kontroli co 3-6 lat.

## Leczenie

Wybór odpowiedniej terapii raka jelita grubego zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. W przypadku wczesnego raka podstawową metodą leczenia jest operacja. Istnieją zasadnicze różnice w leczeniu operacyjnym raka okrężnicy i odbytnicy. W przypadku nowotworów położonych w odbytnicy kluczowy jest wynik badania MR, który pozwala odpowiedzieć na pytanie, czy powinna być zastosowana przedoperacyjna radio- bądź radiochemioterapia. Jest to szczególnie istotne, gdyż wykazano iż radiochemioterapia przedoperacyjna w porównaniu do leczenia pooperacyjnego zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, oraz cechuje się mniejszą toksycznością wczesną i późną. Dodatkowo przy guzach położonych w dolnej części odbytnicy pozwala w większym odsetku na zaoszczędzenie zwieraczy. Z tego powodu decyzje przy leczeniu raka odbytnicy powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarne konsylia ze szczególnym uwzględnieniem roli radioterapii jako metody stosowanej przed leczeniem operacyjnym, a leczenie operacyjne powinno być prowadzone w ośrodkach z dużym doświadczeniem (odpowiednia liczba operowanych pacjentów). W przypadku wskazań do leczenia przedoperacyjnego możliwe są dwie strategie postępowania: krótka 5 dniowa radioterapia z następczą operacją wykonywaną 2-3 dni później lub 5 tygodniowa radiochemioterapia z odroczonego o 6-8 tygodni zabiegiem. Obie metody cechuje jednakowa skuteczność. Radiochemioterapia jest zawsze metodą z wyboru w przypadku konieczności uzyskania zmniejszenia guza przed operacją. W operacjach radykalnych raka odbytnicy klasyczną techniką jest całkowite usunięcie mezorektum co pozwala na ograniczenie nawrotów miejscowych do poniżej 10%. W przypadku raka okrężnicy rodzaj i zakres operacji zależą od umiejscowienia nowotworu. Do prawidłowej oceny zaawansowania procesu nowotworowego a co za tym idzie – ustalenia właściwej strategii terapeutycznej, konieczna jest ocena stanu regionalnych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego (konieczne jest usunięcie 12 regionalnych węzłów chłonnych). Zastosowanie chemioterapii po zabiegu operacyjnym poprawia szansę przeżycia chorych poprzez zniszczenie ewentualnych krążących w organizmie komórek nowotworowych. Wskazania do zastosowania chemioterapii uzupełniającej oceniane są indywidualnie dla każdego chorego na podstawie szeregu czynników prognostycznych. Przy podjęciu decyzji bierze się pod uwagę nie tylko stopień zaawansowania nowotworu ale również stopień dojrzałości raka, cechy angioinwazji, perforację guza, ilość usuniętych węzłów chłonnych, czy leczenie operacyjne było podejmowane w trybie pilnym. Leczenie trwa 6 miesięcy i pozwala zmniejszyć o 1/3 względne ryzyko zgonu. Stosowane są schematy chemioterapii oparte na fluorouracylu (5FU). Można wykorzystywać ambulatoryjny schemat leczenia LF1 (dożylnie bolusy 5FU i folinianu wapnia) lub schematy wymagające przedłużonych wlewów 5FU np. schemat LF4. Dożylnie wlewy tego cytostatyku mogą zostać zastąpione doustną pochodną - kapecytabiną. Przy wyższym ryzyku wznowy choroby można rozważyć dodanie oksaliplatyny (schemat FOLFOX-4, XELOX). Dodanie tego leku może poprawiać nieznacznie wyniki leczenia ale obciążone jest większą toksycznością. Szczególną uwagę należy zwrócić na czuciową neuropatię obwodową

występującą po tym leku, która charakteryzuje się zaburzeniami czucia lub przeculicą kończyn, z występowaniem skurczów mięśni zwłaszcza pod wpływem zimna. Opisanych objawów doświadcza nawet 90% leczonych pacjentów, zwykle ustępują one pomiędzy cyklami ale u 12% może rozwinąć się neuropatia utrzymującą się nawet przez kilka lat po zakończeniu terapii. Brak jest specyficznego leczenia opisanych powikłań, w przypadku bólów neuropatycznych możliwe jest zastosowanie np. gabapentyny czy duloksetyny. Postępowanie jest analogiczne jak w innych typach neuropatii

U około 1/4 chorych w momencie rozpoznania stwierdza się chorobę przerzutową natomiast u prawie połowy dochodzi do ujawnienia się rozsiewu na późniejszym etapie leczenia. Dla chorych z jednoczesnym potwierdzeniem zmiany pierwotnej i przerzutów nie ma jednoznacznie określonej taktyki leczenia chirurgicznego. W przypadku powikłań (perforacja, krwawienie, niedrożność) należy wykonać operację w trybie pilnym. W przypadku braku objawów ostrych, leczenie można rozpocząć od chemioterapii. W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego zastosowanie może mieć: chemioterapia systemowa, terapia ukierunkowana molekularnie, radioterapia, leczenie operacyjne (metastazektomia). Strategia leczenia rozsianego nowotworu zależy przede wszystkim od oceny resekcyjności zmian metastatycznych. Z uwagi na drenaż krwi wrotnej z narządów trzewnych najczęstszym miejscem przerzutowania raka jelita grubego jest wątroba - około 1/3 pacjentów ujawnia zmiany przerzutowe w tym narządzie. W przypadku pojedynczych zmian w wątrobie lub płucach leczeniem z wyboru jest metastazektomia. U części chorych, pierwotnie nie kwalifikujących się do resekcji, można zastosować indukcyjną chemioterapię, a po uzyskaniu odpowiedzi leczenie operacyjne. Takie agresywne i radykalne postępowanie skojarzone pozwala na wyleczenie około 25% chorych mających przerzuty do wątroby lub płuc. W przypadku pacjentów z chorobą nieresekcyjną stosuje się paliatywną chemioterapię, której celem jest jak najbardziej efektywne wydłużenie przeżycia. Paliatywna chemioterapia pozwala wydłużyć przeżycie do około 2 lat wobec pół roku u chorych nieleczonych. Najnowsze badania kliniczne pokazują jeszcze lepsze wyniki, osiągając medianę przeżycia na poziomie 30 miesięcy. Cytostatykami stosowanymi w leczenie rozsianego raka jelita grubego są fluorouracyl, kapecytabina, irynotekan i oksaliplatyna. Najczęściej w I rzucie leczenia u chorych w dobrym stanie ogólnym stosuje się skojarzenie fluorouracylu i folinianu wapnia z irinotekaniem (schemat FOLFIRI) albo oksaliplatyną (schemat FOLFOX-4 lub w przypadku kapecytabiny – XELOX). W momencie progresji stosuje się sekwencyjnie terapię II rzutu schematem alternatywnym (np. FOLFOX lub XELOX po schemacie opartym na irinotekanie; irinotekan w monoterapii lub FOLFIRI po schemacie zawierającym oksaliplatynę). U chorych w gorszym stanie sprawności leczenie należy rozpocząć od fluorouracylu albo od kapecytabiny w monoterapii.

Najczęstszymi ostrymi powikłaniami po chemioterapii są nudności, wymioty, stany zapalne w jamie ustnej, biegunka, a także supresja szpiku. Schematy wielolekowe stosowane w leczeniu raka jelita grubego wykazują średni potencjał emetogenny (ryzyko nudności i wymiotów 30-90%), a monoterapia pochodnymi fluoropirymidyn wiąże się z niskim ryzykiem (10-30%). W przypadku nudności i wymiotów mówi się raczej o profilaktyce przed i po podaniu cytostatyków niż o ich leczeniu. Jeżeli objawy wystąpią, pomimo zastosowania prawidłowej profilaktyki, są trudne do opanowania. Podkreśla się coraz częściej, iż stosowane powszechnie setrony (antagoniści receptorów 5HT3) nie wykazują skuteczności w przypadkach nudności i wymiotów opóźnionych, z kolei pewną skuteczność może wykazywać np. zastosowanie deksametazonu w dawce 2x4mg w połączeniu z metoklopramidem w dawce 3x10mg. W przypadku nasilonych wymiotów pacjent wymaga leczenia objawowego zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych. Zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego może być dotkliwym i niekiedy bardzo poważnym powikłaniem, występującym nawet w 40% przypadków przy terapii 5FU. W przypadku bólów w jamie ustnej i problemów z połykaniem należy stosować leki przeciwbólowe np. niesterydowe leki przeciwzapalne w postaci roztworów do płukania (glimbax) czy lidokainę w sprayu. Konieczne

może być zastosowanie opioidów np. tramadolu w kroplach (zwykle ok 15 kropli) lub morfiny w roztworze. Z uwagi na bardzo częste powikłania grzybicze i bakteryjne stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania i leki przeciw grzybicze zarówno miejscowo jak i ogólnie (nystatyna, flukonazol). Rozległe zmiany na śluzówkach mogą towarzyszyć głębokiej neutropenii, będącej skutkiem depresji szpiku. Uszkodzenie szpiku jest częstym powikłaniem po chemioterapii, najczęściej występującym pomiędzy 5 a 14 dniem zastosowania cytostatyku. Nie ma konieczności wykonywania badania morfologii krwi każdemu pacjentowi w tym okresie, ale bardzo ważna jest obserwacja chorych - każda zwyżka temperatury ciała powyżej 38°C u pacjenta po chemioterapii jest wskazaniem do wykonania morfologii krwi z rozmazem. Jeżeli wystąpi gorączka neutropeniczna (gorączka powyżej 38°C i liczba neutrocytów poniżej 0,5 G/L) chorego należy hospitalizować. Kolejnym częstym powikłaniem są biegunki, występujące przy terapii 5FU, kapecytapiną i irynotecanem. W przypadku irynotecanu mogą dotyczyć nawet 80% chorych, a objawy mogą wystąpić z opóźnieniem, zwykle 5-11 dni po zastosowaniu tego cytostatyku. Większość pacjentów z niepowikłaną biegunką, (to jest bez neutropenii, bólów brzucha, gorączki, nasilonych nudności i wymiotów) leczymy ambulatoryjnie, stosując doustne preparaty zawierające elektrolity, uzupełniamy płyn drogą doustną lub rzadziej pozajelitową i stosujemy leki przeciwbiegunkowe. Najczęściej stosowany jest loperamid w dawce początkowej 4 mg, a następnie 2 mg po każdym luźnym stolcu do całkowitej dawki dobowej 16-20 mg. Loperamid odstawiamy 12 godzin po ustąpieniu biegunki. Jeżeli podejrzewamy bakteryjne tło biegunki możemy zastosować nifuroksazyd w dawce 4 x 200mg.

Do leczenia zostały wprowadzone nowe preparaty wykorzystujące osiągnięcia biologii molekularnej. U chorych możliwe jest zastosowanie tzw. leków celowanych: przeciwciał monoklonalnych hamujących angiogenezę nowotworu (bevacizumab) a także blokujących działanie (EGFR) receptora dla nabłonkowego czynnika wzrostu (cetuksimab, panitumumab). Leczenie przy użyciu nowych cząsteczek realizowane jest w ramach programów terapeutycznych i refundowane przez NFZ. Zastosowanie terapii antyangiogennej nie jest możliwe u wszystkich pacjentów. Obecnie takie leczenie refundowane jest łącznie z chemioterapią II linii FOLFOX-4 u chorych po przeprowadzonej operacji usunięcia ogniska pierwotnego. Z uwagi na specyficzną toksyczność terapia ta przeciwwskazana jest m.in. u pacjentów z niestabilnymi chorobami układu krążenia, stosującymi leki przeciw zakrzepowe i antyagregacyjne, z niegojącymi się ranami czy występującym białkomoczem. Najczęściej występującym działaniem nieporządnym bevacizumabu jest nadciśnienie tętnicze. Zasady leczenia tego powikłania nie odbiegają od ogólnych wytycznych. W przypadku zastosowania przeciwciał anti-EGFR istnieje konieczność przeprowadzenia badań molekularnych tkanki nowotworowej. Leki te mają szansę być skuteczne tylko w przypadku braku obecności mutacji w genie *RAS*, stwierdzanej w około 50% przypadków. W Polsce możliwe jest ich zastosowanie po niepowodzeniu dwóch kolejnych linii chemioterapii. Aktualnie przygotowywana jest nowa wersja programu lekowego raka jelita grubego umożliwiająca zastosowanie przeciwciał monoklonalnych również w I linii z chemioterapią. Leczenie z użyciem cetuksimabu i panitumumabu wiąże się specyficzną toksycznością skórna. Pojawia się u większości leczonych pacjentów (40-100%), może się objawiać występowaniem rumienia, wysypki grudkowo-krostowej czy zmian okołopaznokciowych. W zmianach o niewielkim nasileniu zaleca się stosowanie miejscowe 1 lub 2% kremu z hydrokortyzonem oraz 1% żelu z klindamycyną. W zmianach bardziej nasilonych stosuje się antybiotykoterapię doksycyklina w dawce 2 x 100 mg.

Optymalne leczenie pacjenta z rakiem jelita grubego powinno być prowadzone przez zespół multidyscyplinarny, składający się z lekarza onkologa klinicznego, radioterapeuty i chirurga onkologa. Niezbędna jest również możliwość skorzystania z pomocy radiologa, histopatologa i lekarzy innych specjalności. Należy również pamiętać o roli psychologa klinicznego w trakcie i po zakończonym leczeniu. Skuteczność leczenia onkologicznego zależy od zachowania należytej staranności na każdym etapie zarówno diagnostyki jak i poszczególnych elementów terapii. Jeżeli zawiedzie chociaż jeden element, ma to niekorzystny wpływ na cały późniejszy proces leczniczy. Opóźnione rozpoznanie znacząco pogorszy rokowanie pacjenta. Nieoptymalna

diagnostyka pogłębiona może prowadzić do wyboru złej strategii leczenia. Nieprawidłowa ocena zaawansowania raka odbytnicy może skutkować brakiem rozpoznania wskazań do leczenia przedoperacyjnego i koniecznością przeprowadzenia okaleczających zabiegów. Nierzadko zdarza się iż podejmowane jest leczenie raka jelita grubego bez należytej diagnostyki oceny zaawansowania pomimo braku pilnych wskazań do takiego postępowania. Natomiast u około 25% stwierdzane są już przerzuty w momencie rozpoznania. Skutkuje to tym iż w przypadku przerzutów potencjalnie resekcyjnych tracimy szansę na zastosowanie chemioterapii indukcyjnej z następczą operacją co przynosi najlepsze efekty. W przypadku raka jelita grubego niezmiernie ważna jest jakość leczenia chirurgicznego, w dużej mierze determinująca rokowanie pacjenta. Brak dostatecznej ilości węzłów chłonnych w preparacie pooperacyjnym skutkuje tym iż pacjent wymaga zastosowania półrocznej chemioterapii uzupełniającej. Brak ścisłej współpracy między poszczególnymi działami onkologii może z kolei skutkować tym iż pacjent nie skorzysta z wszystkich dostępnych dla niego metod leczenia. Nawet w przypadku rozsianej nieresekcyjnej choroby nowotworowej na różnych etapach zastosowane może być zarówno leczenie systemowe, chirurgia jak i radioterapia. Wydaje się, iż aby osiągnąć jak najlepsze rezultaty w wykrywaniu i leczeniu nowotworów jelita grubego potrzebna jest większa niż obecnie współpraca między lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej, lekarzami z ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i placówek szpitalnych oraz lekarzami onkologami.

W Opolskim Centrum Onkologii leczenie pacjentów z rozpoznaniem rakiem jelita grubego prowadzone jest wielodyscyplinarne, co wiąże się z możliwością wykorzystania wszystkich metod leczenia i pełnym dostępem do nowoczesnych leków stosowanych w ramach „programów lekowych”. Jeżeli w codziennej praktyce będziecie Państwo mieli wątpliwości lub pytania dotyczące wczesnego rozpoznania, leczenia, postępowania z powikłaniami po leczeniu systemowych pacjentów z rozpoznaniem rakiem jelita grubego to zachęcam do kontaktu z naszym ośrodkiem. Należy pamiętać, że w leczeniu tego wolno rosnącego nowotworu zwykle pośpiech nie jest dobrym doradcą, a główne znaczenie ma prawidłowe zaplanowanie kolejnych etapów leczenia.

Tabela nr 1

#### Wskazania do pilnej diagnostyki w kierunku raka jelita grubego

Krew w stolcu ze zmianą rytmu wypróżnień (luźne stolce lub zwiększenie częstości wypróżnień) utrzymująca się ponad 6 tygodni u pacjenta  $\geq 40$  r.ż.

Krew w stolcu utrzymująca się ponad 6 tygodni bez zmiany rytmu wypróżnień u pacjenta  $\geq 60$  r.ż.

Zmiana rytmu wypróżnień (luźne stolce lub zwiększenie częstości wypróżnień) utrzymujące się ponad 6 tygodni lub więcej bez obecności krwi w stolcu u pacjent  $\geq 60$  rż

Badalny guz w badaniu per rectum - niezależnie od wieku pacjenta

Badalny guz w jamie brzusznej - niezależnie od wieku pacjenta

Niewyjaśniona przyczyna niedoboru żelaza lub anemia (HGB < 11g/dl) u mężczyzn niezależnie od wieku

Niewyjaśniona przyczyna niedoboru żelaza lub anemia (HGB < 10g/dl) u nie miesiączkujących kobiet niezależnie od wieku

## Piśmiennictwo

1. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 1. Red. Krzakowski M. Gdańsk 2013. Wydaw. Viamedica
2. Rak jelita grubego. Red. Deptała A., Wojtukiewicz M. Poznań 2012. Wydaw. Termedia
3. Nowotwory układu pokarmowego. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Red. Krzakowski M., Jassem J. Gdańsk 2014. Wydaw. Viamedica
4. NICE guidelines. Referral guidelines for suspected cancer. (CG27) Published date: June 2005 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg27>)
5. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B. i wsp. oraz ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol 25. Suppl 3:1-9 (2014)
6. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G. D. i wsp. oraz ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol 24. Suppl 6: 64-72 (2013)
7. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Glimelius B., Tiret E., Cervantes A. i wsp. oraz ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol 24. Suppl 6: 81-88 (2013)
8. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Schmoll H. J., Van Cutsem E., Stein A. i wsp. Ann Oncol 23(10): 2479-516 (2012)

Adres do korespondencji:

lek. Marek Gelej

Opolskie Centrum Onkologii ul. Katowicka 66a, 45-060 Opole

tel.: (77) 441-60-90

e-mail: [mgelej@gmail.com](mailto:mgelej@gmail.com)

e-mail: [pto-opole@onkologia.opole.pl](mailto:pto-opole@onkologia.opole.pl)