

Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Klinika Onkologii i Radioterapii w Warszawie

Zastosowanie chemioterapii FOLFOX4 z panitumumabem w leczeniu pierwszej linii przerzutowego raka jelita grubego

The use of oxaliplatin based chemotherapy with panitumumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła
Klinika Onkologii i Radioterapii
ul. Wawelska 15, 02-034 Warszawa
e-mail: adkolasinska@yahoo.com

Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Program lekowy leczenia zaawansowanego raka jelita grubego poszerza możliwości leczenia chorych na uogólnionego raka jelita grubego zgodnie z aktualną wiedzą. Wprowadzenie chemioterapii w oparciu o irynotecan i oksaliplatinę w połączeniu z lekami anti-EGFR poszerzyło możliwości leczenia systemowego u chorych z uogólnionym rakiem jelita grubego i wydłużyło całkowity czas przeżycia do 20–24 miesięcy. Przedstawiono opis przypadku chorego z uogólnionym rakiem jelita grubego poddanego chemioterapii z udziałem oksaliplatinę i panitumumabu.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, panitumumab, leczenie systemowe

ABSTRACT

The new drug program for patients with disseminated colorectal cancer actually brings us closer to treatment standards in other countries and facilitates compliance with current medical knowledge. The introduction of irinotecan, oxaliplatin, and molecularly targeted (anti-EGFR) agents has broadened the treatment options available for patients with metastatic colorectal cancer and prolonged median survival to 20–24 months. A case of male patients with metastatic colorectal cancer treated with oxaliplatin based chemotherapy and panitumumab is presented.

Key words: colorectal cancer, panitumumab, systemic treatment

Wstęp

Rak jelita grubego jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym w Polsce i od lat stale rośnie liczba zachorowań na ten nowotwór. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2016 roku rozpoznano ponad 18 tysięcy nowych przypadków (drugie miejsce u kobiet i trzecie u mężczyzn) oraz stwierdzono około 13 tysięcy zgonów (trzecie miejsce u kobiet i drugie u mężczyzn). Dynamika wzrostu zachorowań jest duża. Szacuje się, że w 2030 roku na raka jelita grubego zachoruje nawet 27 tysięcy osób, co oznacza wzrost o 50% w stosunku do 2015 roku [1].

U około 20–25% chorych w chwili rozpoznania obecne są przerzuty odległe [2], natomiast u około 20–30% chorych obserwuje się nawrót choroby po wcześniejszym radykalnym leczeniu operacyjnym zmiany pierwotnej. Standardem postępowania u chorych w dobrym stanie ogólnym, którzy nie kwalifikują się do metastazektomii, jest paliatywne leczenie systemowe [2, 3].

Poniżej przedstawiono opis przypadku chorego skutecznie leczonego z wykorzystaniem chemoterapii według schematu FOLFOX4 w skojarzeniu z panitumumabem podczas pierwszej linii leczenia uogólnionego raka jelita grubego w ramach Programu Lekowego z dobrą tolerancją leczenia i jakością życia.

Opis przypadku

W maju 2018 roku do Kliniki Radioterapii i Chemioterapii Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie przyjęto 52-letniego chorego bez obciążeń internistycznych, poza dodatnim wywiadem alergologicznym, u którego wcześniej (październik 2016 r.) — stosowano radiochemioterapię przedoperacyjną i amputację brzuszno-kroczową odbytnicy (wynik badania patomorfologicznego — *Adenocarcinoma recti G2. Status post therapiam. Metastases adenocarcinomatis in lymphonodulis 4/13 ypT3N2a*). Chorego przyjęto z powodu rozsiewu raka gruczołowego odbytnicy z przerzutami do wątroby, węzłów chłonnych jamy brzusznej i płuc uwidocznionym w badaniu kontrolnym. Przy przyjęciu stan ogólny chorego był dobry (stan sprawności — stopień 1. wg klasyfikacji WHO). Chory zgłaszał silne dolegliwości bólowe w jamie brzusznej i miednicy. W badaniu przedmiotowym nie występowały odchylenia od stanu prawidłowego. Wyniki badań laboratoryjnych krwi (morfologia, biochemia, koagulogram) oraz badanie ogólne moczu były prawidłowe. Wartości markerów CEA i Ca 19.9 były prawidłowe.

W badaniu TK z 24 kwietnia 2018 roku opisano obecność mnogich zmian przerzutowych w obu płucach (największe — w segmencie 9. płuca lewego o średnicy 15 mm i w segmencie 10. płuca prawego o średnicy 10 mm), nie stwierdzono obecności płynu w jamach opłucnej, zespolenie po resekcji nowotworu odbytnicy nie wykazało cech wznowy. W segmencie 5./6. wątroby stwierdzono przerzut o średnicy 53 mm ze zwapnieniami. W śledzionie uwidoczniono 2 hipodensyjne ogniska (prawdopodobnie torbiele) umiejscowione podtorebkowo o średnicy 10 mm oraz w okolicy dolnego bieguna śledziony o średnicy 6 mm i nieprawidłowe węzły chłonne zaotrzewnowe/okołoaoortalne w osi krótkiej do 15 mm, nie wykazano zmian w kościach.

Ze względu na dolegliwości bólowe oraz po wykonaniu badania wybranego fragmentu genu metodą sekwencjonowania i wykluczeniu mutacji w kodonach 12 i 13 (ekson 2), kodonach 59 i 61 (ekson 3) oraz kodonach 117 i 146 (ekson 4) genów *KRAS* i *NRAS* oraz mutacji w kodonie 600 genu *BRAF*, chorego zakwalifikowano do chemioterapii według schematu FOLFOX4 z panitumumabem zgodnie z Programem Lekowym (panitumumab 6 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę, oksaliplatyna 85 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny — dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22 godziny — dzień 1. i 2.; całkowita dawka fluorouracylu — 2000 mg/m² powierzchni ciała w ciągu 48 godz.) co 14 dni. Po pierwszych dwóch podaniach leków ustąpiły dolegliwości bólowe w jamie brzusznej. Tolerancja hematologiczna leczenia była do-

bra — obserwowano leukopenię i neutropenię w stopniu 1. według klasyfikacji *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) oraz toksyczność skórna pod postacią wysypki grudkowo-krostkowej w stopniu 1. według NCI-CTC. W kontrolnym badaniu TK z 25 lipca 2018 roku stwierdzono mniejszy niż wcześniej przerzut w wątrobie (średnica 25 mm) i węzły zaotrzewnowe (12 mm) oraz stabilizację pozostałych zmian. Na podstawie kryteriów RECIST uzyskano częściową odpowiedź. W kolejnym badaniu TK (17 października 2018 r.) obserwowano dalsze zmniejszenie się zmiany w wątrobie do 15 mm przy stabilnym obrazie pozostałych przerzutów (RECIST — stabilizacja). W kolejnych badaniach TK wykonywanych co 12 tygodni stwierdzano utrzymującą się stabilizację choroby. Po 10 podaniach chemioterapii według schematu FOLFOX4 z panitumumabem zredukowano dawkę oksaliplatyny do dawki 65 mg/m² z powodu pojawienia się polineuropatii obwodowej (nasilenie — 2. stopień wg NCI-CTC). Po 15 podaniach, ze względu na powikłania hematologiczne pod postacią neutropenii w stopniu 2. według NCI-CTC, wydłużono przerwy pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni. Pod koniec kwietnia 2019 roku chory zgłosił pojawienie się silnych dolegliwości bólowych w jamie brzusznej i miednicy. W badaniach dodatkowych obserwowano narastanie enzymów wątrobowych z przekroczeniem 3-krotnym górnej granicy normy. W badaniu TK z maja 2019 roku opisano progresję choroby pod postacią pojawienia się licznych zmian przerzutowych w wątrobie (oba płaty — średnica do 25 mm) oraz powiększenia się zmian przerzutowych w węzłach chłonnych zaotrzewnowych/okołoaoortalnych (średnica w osi krótkiej do 35 mm) przy stabilnym obrazie zmian w płucach. Chory został zakwalifikowany do chemioterapii kolejnej linii według schematu FOLFIRI.

Omówienie i podsumowanie

Program leczenia zaawansowanego raka jelita grubego umożliwia stosowanie metod zgodnych z aktualną wiedzą medyczną. Podstawę leczenia systemowego pierwszej linii stanowi chemioterapia. Najczęściej stosuje się skojarzenie fluoropirymidyny z oksaliplatyną lub irynotekaniem. Takie postępowanie umożliwia uzyskanie 30–50% odpowiedzi obiektywnych i mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wynoszącej 7–9 miesięcy [4]. Wprowadzenie leków anty-EGFR u chorych bez mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* oraz w kodonie 600 genu *BRAF* wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) do 10–11 miesięcy i całkowity czas przeżycia [5, 6]. W sytuacji dostępności leków o podobnej skuteczności o wyborze leczenia decydują profil bezpieczeństwa, wczesna odpowiedź ze strony guza, korelująca z poprawą

jakości życia. W opisywanym przypadku istotnym czynnikiem był fakt współwystępowania wywiadu alergicznego oraz silne dolegliwości bólowe związane ze zmianą przerzutową w wątrobie i węzłach chłonnych jamy brzusznej.

Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z ludzkim EGFR. Niska częstość reakcji poinfuzyjnych obserwowana w badaniu III fazy ASPRECT (1.–2. stopień — 3% oraz 3.–4. stopień < 0,5%) [7] i PRIME (3. stopień < 1%) [8] po podaniu panitumumabu miały istotne znaczenie przy doborze leczenia. W trakcie leczenia systemowego (FOLFOX4 + panitumumab) uzyskano szybką poprawę kliniczną, ustąpienie dolegliwości bólowych, co wiązało się ze znacznym zmniejszeniem się zmiany w wątrobie i jest zgodne z wynikami Siena i wsp. dotyczącymi wczesnego zmniejszenia wielkości guza i poprawą stanu zdrowia u chorych z objawami [9, 10]. Leczenie okazało się skuteczne i dobrze tolerowane przez 12 miesięcy (przy wykorzystaniu możliwości zmniejszania dawki oksaliplatyny i wydłużeniu czasu między kolejnymi cyklami ze względu na polineuropatię i toksyczność hematologiczną). Wyniki leczenia były zgodne z wynikami analizy badania PRIME, w której wykazano, że skojarzenie chemioterapii opartej na oksaliplatynie z panitumumabem prowadzi do poprawy rokowania w populacji chorych z prawidłowymi genami *RAS*. Mediany czasu całkowitego przeżycia wyniosły, odpowiednio, 26,0 i 20,2 miesiąca (HR = 0,78; 95% CI: 0,62–0,99; p = 0,04), a mediany PFS — 10,1 oraz 7,9 miesiąca (HR = 0,72; 95% CI: 0,58–0,90; p = 0,004) [5].

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Olasek P., Czauderna K., Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2018.
2. Potemski P., Bujko K., Wyrwicz L. Nowotwory układu pokarmowego. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). Onkologia Kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2015: 611–635.
3. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. i wsp. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 1386–1422, doi: 10.1093/annonc/mdw235, indexed in Pubmed: 27380959.
4. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. i wsp. Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4866–4875, doi: 10.1200/JCO.2005.07.113, indexed in Pubmed: 15939922.
5. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S. i wsp. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1023–1034, doi: 10.1056/NEJMoa1305275, indexed in Pubmed: 24024839.
6. Van Cutsem E., Lenz H.J., Köhne C.H. i wsp. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 692–700, doi: 10.1200/JCO.2014.59.4812, indexed in Pubmed: 25605843.
7. Price T., Peeters M., Kim P.W. i wsp. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type *KRAS* exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (16): 569–579.
8. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. i wsp. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1346–1355; doi: 10.1093/annonc/mdu141. Epub 2014 Apr 8.
9. Siena S., Tabernero J., Bodoky G. i wsp. Quality of life during first-line FOLFOX4 ± panitumumab in *RAS* wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from a randomised controlled trial. *ESMO Open* 2016; 1:e000041; doi: 10.1136/esmoopen-2016-000041.
10. Douillard J.Y., Siena S., Peeters M. i wsp. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type *RAS* metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51 (10): 1231–1242; doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.026. Epub 2015 May 5.