

## Agnieszka Koper<sup>1</sup>, Krzysztof Koper<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kliniczny Onkologii, Centrum Onkologii im. Prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Oddział Chemioterapii, Centrum Onkologii im. Prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

# Zastosowanie panitumumabu w terapii pierwszej linii u chorej z rozpoznaniem przerzutowym rakiem jelita grubego

The use of panitumumab in first line therapy in a patient with diagnosed metastatic colorectal cancer

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Krzysztof Koper

Oddział Chemioterapii

Centrum Onkologii

im. Prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz

e-mail: krzyzkoper@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

### STRESZCZENIE

Nowotwór jelita grubego stanowi niezmiennie jedno z większych wyzwań w onkologii. Rozpoznanie to dotyczy około 10% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Leczenie onkologiczne chorych na raka jelita grubego na etapie uogólnienia choroby uległo w ostatnich latach znacznym zmianom. Pojawienie się nowych możliwości leczenia systemowego (terapię celowane anty-EGFR) spowodowało istotne wydłużenie przeżycia u chorych na przerzutowego raka jelita grubego. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek 57-letniej chorej z rozpoznaniem rakiem odbytnicy, pierwotnie leczonej radykalnie. Z uwagi na uogólnienie procesu chorobowego pacjentka została zakwalifikowana i otrzymywała immunochemioterapię według schematu panitumumab + FOLFOX4, uzyskując stabilizację choroby. U chorej obserwowano większość działań niepożądanych leczenia, które mogą się pojawić podczas immunochemioterapii. W grudniu 2018 roku chora zgłosiła wysypkę (G2). Ustalono, że prawdopodobną przyczyną może być stosowanie zabiegów w kriokomorze. Przyczyną odroczenia immunochemioterapii były neutropenia (G3), wysypka (G2) i osłabienie (G2). Po wyleczeniu działań niepożądanych chora kontynuowała terapię. Leczenie zakończono na prośbę pacjentki.

**Słowa kluczowe:** leczenie systemowe, panitumumab, przerzutowy rak jelita grubego, toksyczność skórna, neutropenia, niedokrwistość, odpowiedź na leczenie

### ABSTRACT

Colorectal cancer remains one of the biggest challenges in oncology. This diagnosis constitutes about 10% of all malignant tumors in Poland. Oncological treatment of patients with colorectal cancer at the stage of generalization of the disease has changed significantly in recent years. The emergence of new systemic treatment possibilities (anti-EGFR targeted therapies) resulted in a significant extension of survival in patients with metastatic colorectal cancer. In this report a case of a 57-year-old female patient with diagnosed rectal cancer, initially treated radically, was presented. Due to the generalization of the disease process, the patient was qualified and received immunochemotherapy according to the panitumab + FOLFOX4 scheme, which resulted in stabilization of the disease. Most of the adverse effects that may occur during immunochemotherapy were observed in the patient. In December 2018, the patient reported a rash (G2). It was found that a probable cause may be the use of procedures in the cryogenic chamber. The reasons for postponing immunochemotherapy were neutropenia (G3), rash (G2) and weakness (G2). After the treatment of the adverse effects, the patient continued the therapy. The treatment was stopped at the patient's request.

**Key words:** systemic treatment, panitumumab, metastatic colorectal cancer, dermal toxicity, neutropenia, anemia, response to treatment

## Wstęp

Rak jelita grubego jest obecnie drugim najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich latach jest notowany stały wzrost współczynników zachorowań tej jednostki chorobowej. Największym problemem klinicznym jest rozpoznanie choroby w stadium rozsiewu. Od około 2 lat w istotnym zakresie poprawiły się możliwości leczenia systemowego tych chorych. Zastosowanie schematów leczenia z udziałem leków ukierunkowanych molekularnie wpłynęło na istotne wydłużenie przeżycia. Przykładem takiej terapii jest chemioterapia połączona z panitumumabem. Panitumumab jest szeroko stosowanym lekiem w leczeniu raka jelita grubego. Jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym nakierowanym na zewnątrzkomórkową domenę białka EGFR (*epidermal growth factor receptor*) [1]. Na podstawie przeprowadzonej analizy badania PRIME podano stwierdzenie, że strategia skojarzenia chemioterapii z zastosowaniem panitumumabu prowadzi do poprawy rokowania w populacji chorych z potwierdzonym statusem genowym *RAS* typu dzikiego [2]. Podczas terapii obserwuje się wiele działań ubocznych [3]. U około 90% chorych występują reakcje skórne, które są farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [4].

## Opis przypadku

Kobieta, w wieku 57 lat, zgłosiła się do Przychodni Rejonowej w Inowrocławiu z powodu krwi w stolcu. Pacjentka bez obciążeń internistycznych. Lekarz rodzinny skierował chorą do Poradni Chirurgicznej. W badaniu *per rectum* stwierdzono wyczuwalny okrężny guz o ograniczonej ruchomości na 6 cm w odbytnicy.

W zleconej przez chirurga kolonoskopii nie wykryto innych zmian podejrzanych, jak tylko guz w odbytnicy. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka odbytnicy: *adenocarcinoma G2*. W badaniach krwi obwodowej nie wykazano istotnych odchyłeń od normy; poziom markera CEA wynosił 2,49 (0,00–4,70) [ng/ml].

W badaniu rezonansem magnetycznym miednicy z 29.05.2017 roku z odchyłeń opisano: w odległości około 5 cm od zwieracza odbytu widoczne jest okrężne pogrubienie odbytnicy oraz końcowego odcinka esicy do 21 mm na długości około 100 mm z cechami nacieku mezorektum. W tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej z 06.2017 roku odnotowano: w wątrobie na pograniczu płatów widoczne są dwie torbiele wielkości do 13 mm. W RTG klatki piersiowej radiolog nie opisał odchyłeń. W badaniu USG jamy brzusznej potwierdzono torbiele do 13 mm.

Chora została skierowana na Komisję Interdyscyplinarną ds. Leczenia Nowotworów Przewodu Pokarmo-

wego. Decyzją konsylium pacjentkę zakwalifikowano do przedoperacyjnej radiochemioterapii. Następnie zaplanowano zabieg operacyjny z ewentualnym dalszym leczeniem uzupełniającym po otrzymaniu pełnego pooperacyjnego badania histopatologicznego.

Po wykonaniu w dniu 27.06.2017 roku badania TK w celu zaplanowania radioterapii, pacjentka w dniu 4.07.2017 roku rozpoczęła radiochemioterapię. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano niedokrwistość (poziom HgB 9,4 g/dl). Zaplanowano dawkę 45 Gy na guz oraz węzły chłonne, następnie *boost* do dawki 50,4 Gy. W dniu 4.07.2017 roku rozpoczęto ponadto chemioterapię według schematu LF2 (dawki chemioterapii zostały zredukowane ze względu na niedokrwistość). W lipcu 2017 roku wykonano zabieg chirurgiczny (wyłonienie pętlowej kolostomii) w trybie pilnym z powodu stwierdzonej niedrożności. Pacjentka zakończyła radioterapię przedoperacyjną. Z uwagi na niedrożność w trakcie radiochemioterapii podjęto decyzję o wstrzymaniu podawania chemioterapii.

Po zakończonym leczeniu przedoperacyjnym wykonano badania kontrolne. Oceniono poziom markera CEA: 1,77 (0,00–4,70) [ng/ml] z 12.2017 roku. W badaniu rezonansem magnetycznym miednicy z 12.2017 roku z odchyłeń opisano: w odległości około 5 cm od zwieracza odbytu jest widoczne okrężne pogrubienie odbytnicy oraz końcowego odcinka esicy do 17 mm na długości około 80 mm z cechami nacieku mezorektum (w mniejszym stopniu niż w badaniu poprzednim). Wniosek: częściowa remisja choroby w porównaniu z badaniem z 05.2017 roku.

W dniu 25.01.2018 roku pacjentka została przyjęta na Oddział Kliniczny Chirurgii Onkologicznej w celu zabiegu — planowane wycięcie odbytnicy (przednia resekcja odbytnicy). W dniu 31.01.2018 roku wykonano zabieg laparotomii zwiadowczej. Ze względu na zaawansowanie miejscowe oraz przerzuty w wątrobie odstąpiono od radykalnego leczenia chirurgicznego. Po konsultacji onkologa klinicznego zlecono badania genetyczno-molekularne oceniające mutację *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*. Oceniono nieobecne mutacje w genach *KRAS*, *NRAS* oraz *BRAF*.

Chora została skierowana na Oddział Chemioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy w celu ustalenia postępowania terapeutycznego oraz wdrożenia leczenia systemowego. Pacjentka została przyjęta w kwietniu 2018 roku. Chora z rozpoznaniem przerzutowym rakiem odbytnicy. W tomografii klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z 04.2018 roku z zmian patologicznych odnotowano: w wątrobie widoczne hipodensyjne we wszystkich fazach obszary wielkości 10 mm – meta (zmiana TARGET) oraz liczne torbiele wielkości 13 mm (zmiana NONTARGET).

W przeprowadzonej rozmowie z chorą pacjentka podała, że nie ma możliwości dojazdu na leczenie

prowadzone w trybie realizowanym co tydzień. Biorąc pod uwagę wszystkie zaistniałe aspekty, zdecydowano i następnie zaplanowano podanie immunochemioterapii według schematu panitumumab + FOLFOX4. Przeprowadzono staranny proces kwalifikacji do leczenia. Pacjentka spełniła wszystkie kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Nie spełniała natomiast jakichkolwiek kryteriów wyłączenia z programu. W dniu 12.04.2018 roku podano pierwszy cykl leczenia systemowego. W 05.2018 roku chora została przyjęta na Oddział Kliniczny Chirurgii Onkologicznej w celu wykonania implantacji portu naczyniowego na potrzeby podawania chemioterapii.

### Działania niepożądane

Po 3 dniach od zakończenia 1. cyklu leczenia chora zauważyła wysypkę krostkową na twarzy. Pacjentka zgłosiła się do Izby Przyjęć Centrum Onkologii w Bydgoszczy, gdzie lekarz dyżurny ocenił wysypkę jako stopień 1 (G1) według kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) i zalecił stosownie kremu z hydrokortyzonem. Wysypka ustąpiła po kilku dniach. Podczas wywiadu lekarskiego przed rozpoczęciem 7. cyklu leczenia systemowego chora zgłosiła zaparcia oraz objawy polineuropatii. Lekarz prowadzący ocenił zaparcia jako stopień 1 (G1) oraz polineuropatię jako stopień 1 (G1) według CTCAE. Podano leczenie objawowe. Po cyklu 15 terapii chora zaobserwowała wysypkę, która obejmowała 10–30% powierzchni ciała oraz nieznacznie ograniczała dzienną aktywność życiową. Chora zgłosiła się do lekarza rodzinnego, który po konsultacji z onkologiem klinicznym zalecił żel z klindamycyną oraz doksycyklinę doustnie. Wspólnie oceniono stopień nasilenia wysypki jako stopień 2 (G2) według CTCAE. Nie wstrzymano podania panitumumabu. Chora zgłosiła się na kolejny cykl terapii. Nie zgłaszała nowych działań niepożądanych. Otrzymała 16. cykl, po którym powtórzył się incydent krostkowo-grudkowej wysypki w stopniu 2 (G2) oraz osłabienie (G2). Wstrzymano podanie kolejnego cyklu immunochemioterapii. Zdecydowano o zastosowaniu antybiotyku w formie doustnej oraz miejscowo. W 01.2019 roku chora podała informację, że w ostatnim czasie korzystała z zabiegów w kriokomorze. Otrzymała immunochemioterapię. Ponadto poinformowano chorą o negatywnym wpływie zimna na skórę podczas leczenia terapiami anty-EGFR. W 01.2019 roku odroczone podanie leczenia o 2 tygodnie z powodu bezobjawowej neutropenii (neut 0,65 G/l). W 02.2019 roku w badaniach laboratoryjnych wykryto anemię (Hgb 7,9 g/dl) i przetoczono koncentrat krwinek czerwonych KKCz — 2 jednostki. Po uzyskaniu akceptowalnej poprawy parametrów morfologii podano kolejny cykl terapii. Z uwagi na neutropenię

po poprzednim cyklu immunochemioterapii oraz niedokrwistość, wiek, płeć i stopień zaawansowania choroby zastosowano wtórną profilaktykę gorączki neutropenicznej — rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów — filgrastim w dawce 30 mln j.m. podawany raz na dobę podskórnie przez 7 kolejnych dni 24 godziny po zakończeniu cyklu chemioterapii począwszy. W dniu 1.04.2018 roku chora otrzymała ostatni cykl leczenia systemowego z powodu raka jelita grubego, po którym zgłosiła się do Poradni Onkologicznej z prośbą o wstrzymanie leczenia. W uzasadnieniu swojej decyzji podała, że jest zmęczona i osłabiona, chciałaby natomiast utrzymać względnie dobry komfort życia oraz obecną aktywność. Wcześniej nie zgłaszała takich dolegliwości. Pacjentka, zgodnie ze swoją wolą, pozostaje dotychczas w obserwacji.

Ocena skuteczności terapii w kolejnych wykonywanych badaniach obrazowych:

- w kontrolnym badaniu TK — według RECIST 1.1 — stabilizacja (29.06.2018 r.);
- w kontrolnym badaniu TK — według RECIST 1.1 — stabilizacja (21.09.2018 r.);
- w kontrolnym badaniu TK — według RECIST 1.1 — stabilizacja (06.12.2018 r.);
- w kontrolnym badaniu TK — według RECIST 1.1 — stabilizacja (26.02.2019 r.).

### Podsumowanie

Nowotwór jelita grubego nadal stanowi jedno z większych wyzwań onkologii, dotyczy około 10% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce [5]. W 2016 roku odnotowano około 10300 nowych zachorowań u mężczyzn i około 8000 nowych zachorowań u kobiet z powodu raka jelita grubego. Stwierdzono około 6700 zgonów u mężczyzn i około 5200 u kobiet [6]. Ponadto szacuje się, że nawet ponad 20% rozpoznań dotyczy pierwotnie rozlanego procesu nowotworowego, natomiast u chorych leczonych w sposób radykalny wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania wprost proporcjonalnie rośnie ryzyko wtórnego rozsiewu procesu chorobowego.

W terapii uogólnionego raka jelita grubego obserwuje się w ostatnich latach duży postęp. Stąd też możliwe jest efektywne leczenie pacjentów z chorobą przerzutową. Planując leczenie chorego z przerzutowym rakiem jelita grubego, należy pamiętać o leczeniu operacyjnym jako opcji terapeutycznej. Opisana chora została zdyskwalifikowana przez chirurga z zabiegu z uwagi na obszerność zmian. W pierwszej linii terapii u chorych na rozlanego, nieoperacyjnego raka jelita grubego *European Society of Clinical Oncology* (ESMO) zaleca stosowanie następującego leczenia celowanego: anty EGFR (panitumumab lub cetuksymab) lub terapia anty-VEGF (bewacyzumab) [7]. Wyniki przeprowadzonych badań

pokazują, że zastosowanie takiego leczenia pozwala na uzyskanie istotnej poprawy przeżyć w zakresie zarówno mediany czasów całkowitego przeżycia, jak i przeżycia wolnego od progresji choroby.

Do leków indukujących o największej toksyczności skórnej należą preparaty blokujące szlak receptora naskórkowego czynnika wzrostu. Dotyczy to w szczególności: gefitynibu, erlotynibu, lapatynibu, cetuksumabu, panitumumabu oraz afatynibu [4]. W opisanym przypadku ustalono stopień nasilenia wysypki jako 2 według CTCAE. Podjęto leczenie miejscowe i doustne, które zmniejszyło toksyczność skórą. Wdrożono również terapię innych powikłań terapii. Przypadek opisanej choroby pokazuje, jak ważna jest współpraca lekarz–pacjent oraz lekarz–lekarz. Pacjentka nie zdawała sobie sprawy, jak szkodliwe mogą być zabiegi w kriokomorze. Nie wiedziała, że może dojść do nasilenia powikłań skórnych. Dopiero rozmowa z lekarzem spowodowała, że chora zaprzestała stosowania takiej terapii.

Przy kwalifikacji do leczenia, a następnie stosując kolejne kursy zaplanowanego leczenia celowanego należy pamiętać, by zapewnić choremu maksymalną do osiągnięcia korzyść przy jednoczesnym minimalnym możliwym stopniu ryzyka wynikającego z prowadzenia terapii. Opisany przypadek jest przykładem jednego z dłuższych dotychczas

leczonych chorych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy panitumumabem w pierwszej linii leczenia mCRC.

## Piśmiennictwo

1. Battaglin F., Dadduzio V., Bergamo F. i wsp. Anti-EGFR monoclonal antibody panitumumab for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: an overview of current practice and future perspectives. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2017; 17 (10): 1297–1308, doi: 10.1080/14712598.2017.1356815. Epub 2017 Jul 28.
2. 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 (7): 1346–1355, doi: 10.1093/annonc/mdu141. Epub 2014 Apr 8.
3. Carrato A., Abad A., Massuti B. i wsp. Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur. J. Cancer.* 2017; 81: 191–202, doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.024. Epub 2017 Jun 19.
4. Kowalski D. Zmiany skórne: towarzyszące chemioterapii, terapiom ukierunkowanym molekularnie, popromienne. W: *Leczenie wspomagające w onkologii.* Jassem J., Krzakowski M. (red). Wydanie 1. Via Medica, Gdańsk 2013.
5. Krajowy Rejestr Nowotworów dostępny z: <http://onkologia.org.pl/nowodotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>
6. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. *Cancer in Poland in 2015.* *Cancer* 2017. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23 czerwca 2019 r.).
7. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. i wsp. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Published in 2016 — First published online: July 5, 2016.