

Tomasz Lewandowski

Radomskie Centrum Onkologii

Leczenie pierwszej linii przerzutowego raka jelita grubego z zastosowaniem chemioterapii FOLFOX4 z panitumumabem

First-line treatment of metastatic colorectal cancer with FOLFOX4 plus panitumumab

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Lewandowski
Radomskie Centrum Onkologii
ul. Uniwersytecka 6, 26-600 Radom
e-mail: t.lewandowski@onkologiaradom.pl

Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Aktualne zalecenia terapeutyczne rekomendują postępowanie w raku jelita grubego z przerzutami jako kontinuum z sekwencyjnym zastosowaniem możliwie największej liczby linii leczenia i aktywnych leków. Wybór strategii zależy zarówno od czynników klinicznych, jak i molekularnych. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek chorej z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonej chemioterapią FOLFOX4 z panitumumabem w kontekście dostępnych wyników badań i alternatywnych schematów leczenia pierwszej linii.

Słowa kluczowe: przerzutowy rak jelita grubego, leczenie pierwszej linii, chemioterapia

ABSTRACT

Current therapeutic guidelines recommend the management of metastatic colorectal cancer as a continuum with the sequential use of as many treatment lines and active drugs as possible. The choice of strategy depends on both clinical and molecular factors. This article presents the case of a patient with metastatic colorectal cancer treated with FOLFOX4 plus panitumumab combined chemotherapy in the context of available research results and alternative first-line treatment regimens.

Key words: metastatic colorectal cancer, first-line treatment, chemotherapy

Wstęp

Rak jelita grubego stanowi trzecią przyczynę zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce [1]. W ciągu ostatnich 20 lat wprowadzono do szerokiej praktyki klinicznej nowe cytostatyki: irynotekan i oksaliplatinę oraz leki ukierunkowane molekularnie — antyangiogenne: bewacyzumab, aflibercept i skierowane przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*): cetuksymab i panitumumab. Na upowszechnienie oczekują kolejne leki: regorafenib, triflurydyna/tipiracyl czy wreszcie immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej (np.

panitumumab, niwolumab, ipilimumab) [2, 3]. Ponadto w ciągu tych ostatnich 20 lat znacząco poszerzono wiedzę o biologii nowotworów, w tym również raka jelita grubego, co pozwoliło na zidentyfikowanie istotnych klinicznie czynników prognostycznych i predykcyjnych, takich jak obecność mutacji *RAS* [4, 5], *BRAF* [6, 7] czy uzgodnienia konsensusu dotyczącego podtypów molekularnych (cms) [8]. Aktualne zalecenia terapeutyczne traktują postępowanie w przerzutowym i miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym raku jelita grubego jako kontinuum leczenia, z zastosowaniem możliwie największej liczby linii i aktywnych leków, zindywidualizowanego i personalizowanego zarówno pod kątem czynników klinicznych, jak i molekularnych [2, 3]. U cho-

rych, u których nie stwierdza się obecności mutacji *RAS* i *BRAF*, jedną z dostępnych opcji terapeutycznych jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia chemioterapii opartej na oksaliplatinie w skojarzeniu z przeciwciałem anty-EGFR — panitumumabem. Przypadek takiego leczenia przedstawiono poniżej.

Opis przypadku

Chora w wieku 51 lat, dotychczas nieleczona, diagnozowana od około pół roku z powodu bólów brzucha. W dniu 22.08.2018 roku wykonano kolonoskopię, podczas której uwidoczniiono guz w odległości 22 cm od zwieraczy powodujący znaczne zwężenie światła jelita. W badaniu histopatologicznym stwierdzono cechy dysplazji dużego stopnia. Obraz nasuwał podejrzenie raka, ale brak naciekania blaszki mięśniowej w nadesłanych wycinkach nie upoważniał do postawienia takiego rozpoznania. Na podstawie tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy z dnia 20.08.2018 roku uwidoczniiono patologiczną zmianę w okolicy zagięcia esiczo-odbytniczego na długości około 100 mm, grubości 25 mm, prawdopodobnie naciekającą okoliczną tkankę tłuszczową, a także wysnuto podejrzenie naciekania lewego przymacicza. Ponadto stwierdzono około 10 zmian przerzutowych w obu płatach wątroby, największa z nich na pograniczu segmentów 6. i 7. miała wymiary 38 × 48 mm. W płucach uwidoczniiono liczne guzki, z których największy w segmentach 9/10 płuca prawego miał 14 mm średnicy. Chorą operowano 29.08.2018 roku z powodu narastających objawów niedrożności. Wykonano resekcję górnej części odbytnicy. Nie obserwowano powikłań w przebiegu pooperacyjnym. W badaniu histopatologicznym usuniętego materiału rozpoznano raka gruczolowego odbytnicy G1, pT3N0 (0:18), nie stwierdzono naciekania pni nerwowych, cech angioinwazji ani zajęcia marginesów chirurgicznych.

Dalsze postępowanie zostało ustalone przez zespół wielodyscyplinarny, który biorąc pod uwagę obecność licznych zmian w wątrobie i płucach, uniemożliwiających miejscowe leczenie przerzutów oraz dobry stan ogólny chorej (ECOG 1), podjął decyzję o zakwalifikowaniu jej do leczenia systemowego. Zgodnie z zaleceniami w celu wyboru optymalnego leczenia pierwszej linii przeprowadzono badania molekularne. Nie wykryto mutacji w eksonie 2, 3 i 4 genu *KRAS*, eksonie 2, 3 i 4 *NRAS* oraz genie *BRAF*. W kolejnym badaniu TK z dnia 11.10.2018 roku nie uwidoczniiono patologii w okolicy pooperacyjnej, stwierdzono natomiast progresję liczby i wielkości zmian w płucach (największa w segmencie 9/10 płuca prawego wynosząca 19 mm) oraz w wątrobie (największa w segmencie 6/7 wynosząca 60 mm), a także nowe zmiany w otrzewnej i sieci (do 19 mm). Chora nadal pozostawała w dobrym stanie ogólnym, bez objawów

klinicznych, a gojenie rany pooperacyjnej przebiegało prawidłowo. W dniu 26.10.2018 roku rozpoczęła chemioterapię FOLFOX4 w połączeniu z panitumumabem w dawkach należnych, w rytmie co 14 dni. Po pierwszym cyklu obserwowano toksyczność skórą w stopniu G1 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), która nasiliła się do stopnia G3 po trzecim cyklu i wymagała odroczenia kolejnego podania oraz włączenia, obok leczenia miejscowego, doksycykliny doustnie w dawce 100 mg na dobę. Jednocześnie obserwowano bezobjawową neutropenię w stopniu G3. Po normalizacji parametrów hematologicznych i zmniejszeniu objawów skórnych do G1 wznowiono leczenie w pełnych dawkach. Od 5. cyklu zmniejszono dawkę panitumumabu i cytostatyków o 20% z powodu kolejnego epizodu nasilenia toksyczności skórnej i neutropenii w stopniach G3. Redukcji dawki panitumumabu dokonano zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, która przewiduje wstrzymanie leczenia przy pierwszym epizodzie toksyczności skórnej w stopniu trzecim lub większym oraz jego wznowienie w pełnej dawce (6 mg/kg mc.) po zmniejszeniu objawów. Powtórne wystąpienie objawów w stopniu G3 wymaga zmniejszenia dawki o 20% [9]. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie wykonano po 6 cyklach, w dniu 4.02.2019 roku. W badaniu TK nie stwierdzono nowych zmian, a opisywane uprzednio zmiany w płucach, wątrobie i sieci uległy zmniejszeniu odpowiednio do maksimum 11 mm, 31 mm i 14 mm, spełniając kryteria RECIST 1.1 dla częściowej regresji (PR). W dniu 8.02.2019 roku wszczepiono bez powikłań port naczyniowy, następnie kontynuowano leczenie FOLFOX4 z panitumumabem w obniżonych dawkach z dobrą tolerancją. Jedno z podań było odroczone o 7 dni, na prośbę chorej, z powodów rodzinnych. Kolejną ocenę odpowiedzi w tomografii komputerowej przeprowadzono w dniu 10.05.2019 roku. Uwidoczniiono dalsze zmniejszenie liczby i wielkości zmian w płucach do 6 mm, w wątrobie do 23 mm, a zmiana w sieci uległa całkowitej regresji, co odpowiadało PR według RECIST 1.1. Nie uwidoczniiono nowych zmian przerzutowych, natomiast pojawił się materiał zatorowy w głównych tętnicach płucnych, tętnicach płatowych i segmentarnych. Pomimo obrazu zatorowości płucnej jedynym objawem zgłaszanym przez chorą była gorsza tolerancja wysiłku. Nie obserwowano pogorszenia stanu ogólnego (ECOG 1). Włączono leczenie heparyną drobnocząsteczkową w dawkach terapeutycznych — enoksaparyna 1 mg/kg masy ciała 2 razy dziennie. Konsultujący kardiolog stwierdził zatorowość płucną niskiego ryzyka, z łagodnie podwyższonym ciśnieniem w prawej komorze (42 mm Hg) bez przeciążenia prawej komory i z zachowaną prawidłową kurczliwością lewej komory (frakcja wyrzutowa 62%) oraz zalecił kontynuację dotychczasowego leczenia przeciwwzakrzepowego. Po 2 tygodniach stosowania heparyny drobnocząsteczkowej zmniejszono dawkę enoksaparyny

do 1,5 mg/kg mc. raz na dobę. Obserwowano stopniową poprawę tolerancji wysiłku. W dniu 7.06.2019 roku, po ponownej konsultacji kardiologicznej, nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia onkologicznego, wznowiono FOLFOX4 z panitumumabem w zredukowanych dawkach. Leczenie było opóźnione o 3 tygodnie w stosunku do pierwotnego planu. W dniu 14.06.2019 roku usunięto port naczyniowy, utrzymano enoksaparynę 1,5 mg/kg masy ciała raz na dobę. Chora kontynuuje leczenie z dobrą tolerancją, utrzymuje się akceptowalna toksyczność skórna w stopniu G1, nie obserwowano kolejnych epizodów toksyczności hematologicznej i innych działań niepożądanych. Zaplanowano ponowną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Dyskusja

W omawianym przypadku przerzutowego raka jelita grubego nie wykryto mutacji w eksonie 2, 3 i 4 genu *KRAS*, eksonie 2, 3 i 4 *NRAS* oraz genie *BRAF*. Nieobecność mutacji *RAS* i *BRAF* [4, 6], podobnie jak lokalizacja guza po lewej stronie jelita, stanowią korzystny czynnik rokowniczy [10] i przemawiały za zastosowaniem dwulekowego programu chemioterapii [2], a nieobecność mutacji *RAS* za włączeniem do leczenia przeciwciała anti-EGFR [4, 5] zwłaszcza w przypadku lewostronnej zmiany pierwotnej [3]. Aktualne zalecenia i wyniki badań nie pozwalają jednoznacznie wskazać optymalnego programu chemioterapii i jego połączenia z lekiem biologicznym [2, 3]. Klasyczne już badania dotyczące zastosowania w pierwszej linii programów chemioterapii w oparciu o irynotekan i oksaliplatynę wykazują ich porównywalną skuteczność zarówno w zakresie czasu do progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), jak i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W badaniu Tourniganda z 2004 roku porównującym chemioterapię FOLFIRI, następnie FOLFOX4 z sekwencją odwrotną mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 21,5 i 20,6 miesiąca ($p = 0,99$) [11]. U chorych w dobrym stanie ogólnym, u których nie jest rozważane leczenie miejscowe przerzutów, dwulekowe programy chemioterapii wydają się optymalne i są najczęściej stosowane. Wyjątkiem mogą być chorzy ze stwierdzoną obecnością mutacji *BRAF*, która stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. W badaniu TRIBE porównującym zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI lub FOLFOXIRI mediana czasu całkowitego przeżycia chorych, u których nie stwierdzono mutacji genów *RAS* i *BRAF*, wyniosła 37,1 miesiąca w porównaniu z 13,4 miesiąca w grupie z mutacją *BRAF*, w której w ramieniu z FOLFOXIRI uzyskano medianę przeżycia 19,0 w porównaniu z 10,7 miesiąca dla FOLFIRI (HR 0,54; 95% CI 0,24–1,24) [7]. Mała liczebność grupy z obecnością mutacji *BRAF* nie pozwala na jednoznaczne wnioski z tego badania, jednak

wiele zaleceń, w tym ESMO, rekomenduje u tych chorych stosowanie programu trójlekowego w skojarzeniu z bewacyzumabem [2].

Kolejną kwestią, która może być dyskutowana w sytuacji szerokiego dostępu do leków biologicznych, jest wybór pomiędzy skojarzeniem chemioterapii w pierwszej linii z lekiem antyangiogennym lub anti-EGFR. Wyłączając chorych z obecnością mutacji *RAS* i *BRAF*, które są znanymi niekorzystnymi czynnikami predykcijnymi odpowiedzi na leki ukierunkowane na szlak przekazywania sygnałów związany z receptorem dla naskórkowego czynnika wzrostu, zalecenia zarówno ESMO, jak i NCCN dopuszczają zastosowanie obu tych strategii, zwłaszcza w przypadkach, w których celem nie jest maksymalna cytoredukcja [2, 3]. W tej ostatniej sytuacji klinicznej ESMO rekomenduje skojarzenie chemioterapii z lekiem anti-EGFR, natomiast zalecenia NCCN ograniczają zastosowanie leków z tej grupy do przypadków, w których guz pierwotny był zlokalizowany po lewej stronie jelita. Rozbieżności te wiążą się między innymi z interpretacją dwóch dużych badań III fazy opublikowanych w 2014 roku — FIRE3 i CALGB 80405 — porównujących cetuksymab z bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią, odpowiednio FOLFIRI i FOLFOX6 lub FOLFIRI, przy czym większość chorych w drugim badaniu otrzymywała FOLFOX6. W badaniu FIRE3 mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła w ramieniu z cetuksymabem 33,1 miesiąca i 25,6 miesiąca w ramieniu z bewacyzumabem (HR 0,697, 95% CI 0,54–0,9; $p = 0,009$). Podobnej różnicy nie zaobserwowano w badaniu CALGB 80405, gdzie mediana OS wyniosła odpowiednio 31,2 oraz 32,0 miesiąca dla cetuksymabu i bewacyzumabu (HR 0,9, 95% CI 0,7–1,1; $p = 0,40$), przy czym w grupie leczonych cetuksymabem z guzem pierwotnym zlokalizowanym po lewej stronie była ona najdłuższa, a po prawej najkrótsza, odpowiednio 36,0 i 16,7 miesiąca [12, 13]. W zbliżonym badaniu II fazy PEAK porównującym chemioterapię FOLFOX6 z panitumumabem lub bewacyzumabem u chorych, u których nie stwierdzono mutacji *RAS* i *BRAF*, OS wyniósł odpowiednio 36,9 i 28,9 miesiąca (HR 0,7, 95% CI 0,48–1,04; $p = 0,08$) [14].

Nie dysponujemy danymi bezpośrednio porównującymi chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem lub panitumumabem w pierwszej linii. W badaniu CRYSTAL mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 21,6 miesiąca w ramieniu z wyłączną chemioterapią FOLFIRI oraz 25,1 w skojarzeniu z cetuksymabem (HR 0,83, 95% CI 0,687–1,004; $p = 0,0549$), a w badaniu PRIME 19,7 miesiąca dla chemioterapii FOLFOX4 i 23,9 w ramieniu FOLFOX4 z panitumumabem (HR 0,83, 95% CI 0,7–0,98; $p = 0,03$) [15, 16].

Chemioterapia pozostaje podstawową metodą leczenia pierwszej linii raka jelita grubego z przerzutami. Dołączenie leków biologicznych daje możliwość względnej

redukcji ryzyka zgonu o około 20% w porównaniu z wyłącznym leczeniem cytostatycznym. Wybór optymalnego schematu leczenia jest sprawą indywidualną i powinien uwzględniać znane molekularne czynniki predykcyjne, takie jak obecność mutacji *RAS* i *BRAF*, cel leczenia oraz czynniki związane z chorym, w tym stan ogólny czy choroby współistniejące. Postępujący rozwój wiedzy na temat biologii tego nowotworu pozwala mieć nadzieję na dalszą personalizację leczenia uwzględniającą chociażby podtypy molekularne według zaproponowanej klasyfikacji *cms* (*consensus molecular subtypes*) i ich różną wrażliwość na cytostatyki oraz leki biologiczne, a także inne zmiany molekularne, na przykład amplifikację *HER2*, mutacje *PIK3*, *MET* czy obecność niestabilności mikrosatelitarnej.

Piśmiennictwo

1. <https://www.onkologia.org.pl>.
2. <https://www.esmo.org>.
3. <https://www.nccn.org>.
4. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. i wsp. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1757–1765.
5. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. i wsp. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1626–1634.
6. Pietrantonio F., Petrelli F., Coinu A. i wsp. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 2015; 51: 587–594.
7. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C. i wsp. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1306–1315.
8. Thanki K., Nicholls M.E., Gajjar A. i wsp. Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and their Clinical Implications. *Int. Biol. Biomed. J.* 2017; 3 (3): 105–111. Epub 2017 Jun 13.
9. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170227137249/anx_137249_pl.pdf
10. Missiaglia E., Jacobs B., D'Ario G. i wsp. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1995–2001.
11. Tournigand C., André T., Achille E. i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (2): 229–237.
12. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. i wsp. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1065–1075.
13. Venook A., Niedzwiecki D., Lenz H.J. i wsp. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J. Clin. Oncol.* 2014.
14. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. i wsp. PEA3: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2240–2247.
15. Van Cutsem E., Lang I., Folprecht G. i wsp. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3570.
16. 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.