

## Paweł Stelmasiak<sup>1</sup>, Tomasz Lewandowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Radomskie Centrum Onkologii

<sup>2</sup>Radomskie Centrum Onkologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

# Postępowanie wielodyscyplinarne u chorej z rakiem jelita grubego i synchronicznymi przerzutami do wątroby

Multidisciplinary approach in a patient with colorectal cancer and synchronous liver metastases

#### Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Stelmasiak  
Radomskie Centrum Onkologii  
ul. Uniwersytecka 6, 26-600 Radom  
tel.: 48 377 90 20, faks: 48 377 90 20  
e-mail: pstelmasiak@onkologiaradom.pl

Copyright © 2019 Via Medica  
ISSN 2450-1646

#### STRESZCZENIE

Rak jelita grubego jest drugą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie. Synchroniczne przerzuty do wątroby występują u około 25% chorych z nowo rozpoznany rakiem jelita grubego w stadium uogólnienia. Obecnie w leczeniu dominuje podejście wielodyscyplinarne z wykorzystaniem leczenia systemowego, chirurgii oraz technik ablacyjnych. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przypadku pacjentki z rozpoznaniem raka jelita grubego (esicy) i synchronicznymi przerzutami do wątroby, leczonej chemioterapią według schematu FOLFOX-4 z panitumumabem z następującą resekcją zmian w wątrobie.

**Słowa kluczowe:** synchroniczne przerzuty do wątroby, postępowanie wielodyscyplinarne, rozsiały rak jelita grubego, panitumumab, FOLFOX

#### ABSTRACT

Colorectal cancer is the second leading cause of death from malignant tumors worldwide. Synchronous liver metastases occur in approximately 25% of patients with newly diagnosed generalized colorectal cancer. Currently, the dominant approach is multidisciplinary treatment, including systemic therapy, surgery and ablation techniques. The aim of this study is to present the case of a patient diagnosed with colorectal cancer (sigmoid colon) and synchronous liver metastases, treated with FOLFOX-4 chemotherapy plus panitumumab followed by resection of liver lesions.

**Key words:** synchronic liver metastasis, colorectal cancer, multidisciplinary approach, panitumumab, FOLFOX

## Wstęp

Według danych z badania GLOBOCAN 2018 rak jelita grubego jest drugą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie (9,2% zgonów z powodu nowotworów złośliwych) [1]. Synchroniczne przerzuty do wątroby występują u około 25% chorych z nowo rozpoznany rakiem jelita grubego w stadium uogólnienia. W ostatnich dekadach nastąpiła zmiana paradygmatu leczenia tej grupy chorych. Obecnie dominuje podejście wielodyscyplinarne z wykorzystaniem leczenia systemowego, chirurgii oraz technik ablacyjnych. Wprowadzenie do szerokiej praktyki klinicznej

nowych cytostatyków: irynotekanu i oksaliplatyny oraz leków ukierunkowanych molekularnie [antyangiogennych: bewacyzumabu, afliberceptu oraz przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*): cetuksymabu i panitumumabu] istotnie poprawiło wyniki leczenia. W przypadkach wyjściowo nieoperacyjnych przerzutów do wątroby stosowane obecnie schematy leczenia systemowego umożliwiają konwersję i wykonanie resekcji przerzutów w około 20–30% przypadków. Postępowanie to wpływa na wydłużenie 5-letniego całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) [2]. U chorych z pierwotnie nieresekcyjnymi

przerzutami do wątroby, czasu u których nie stwierdza się obecności mutacji *RAS* i *BRAF*, preferowaną opcją terapeutyczną jest połączenie dubletu cytostatyków z przeciwciałem przeciwko EGFR. Jeden z dostępnych schematów leczenia stanowi chemioterapia według schematu FOLFOX-4 w skojarzeniu z przeciwciałem anti-EGFR — panitumumabem. Przypadek takiego leczenia przedstawiono poniżej.

## Opis przypadku

Pięćdziesięciodwuletnia chora, obciążona nadciśnieniem tętniczym, została poddana diagnostyce z powodu dolegliwości bólowych zlokalizowanych w prawym podżebrzu. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej uwidoczniło się dwie zmiany normoechogeniczne w prawym płacie wątroby. W tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy wykonanej 17.07.2018 roku stwierdzono obecność przerzutów w obu płatach wątroby: 8 zmian w płacie prawym, największa o wymiarach 70 × 65 mm, i 2 zmiany w płacie lewym, największa do 11 × 14 mm. Poza tym uwidoczniło się koncentryczne pogrubienie ściany esicy z intensywnym wzmocnieniem pokontrastowym na długości około 60 mm. W badaniu rentgenograficznym (RTG) klatki piersiowej nie odnotowano istotnych odchyleń. W kolonoskopii z 25.07.2018 roku w odległości 30 cm od zwieraczy odbytu uwidoczniło się okrężny, owrzodzony naciek, z którego pobrano wycinki. W badaniu histopatologicznym materiału pobranego podczas kolonoskopii rozpoznano raka gruczołowego jelita grubego G2. W badaniu genetycznym nie wykryto mutacji w eksonach 2., 3. i 4. genu *KRAS*, w eksonach 2., 3. i 4. genu *NRAS* ani mutacji w genie *BRAF*. Stężenie antygenu karcynoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonal antigen*) wyniosło 15,0 ng/ml. Pacjentka pozostawała w dobrym stanie ogólnym i stanie sprawności 1 według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Chora została skonsultowana przez chirurga z doświadczeniem w zakresie metastazektomii zmian w wątrobie; przerzuty uznano za wyjściowo nieresekcyjne. Na posiedzeniu wielodyscyplinarnym, ze względu na obecność licznych zmian przerzutowych w wątrobie przy braku objawów miejscowych guza esicy pacjentka została zakwalifikowana do pierwotnego leczenia systemowego. W dniu 7.08.2018 roku rozpoczęła chemioterapię według schematu FOLFOX-4 z panitumumabem w dawkach należnych, w rytmie 14 dni. W 4. dniu pierwszego cyklu chora zgłosiła się z powodu nasilonych zmian skórnych o charakterze wysypki trądzikopodobnej i zlewnych zmian grudkowo-krostkowych z cechami nadkażenia. Wykwity były zlokalizowane na twarzy, szyi i klatce piersiowej. Rozpoznano zmiany typowe dla toksyczności związanej z przeciwciałami anti-EGFR. Nasilenie

toksyczności oceniono na 3. stopień według *Common Terminology Criteria of Adverse Events* (CTCAE). Wdrożono antybiotykoterapię systemową (doksycyklina w dawce 200 mg/d.), steroidoterapię, leki antyhistaminowe i preparaty o działaniu miejscowym. Obserwowano stopniową poprawę i wycofywanie się zmian skórnych, z redukcją toksyczności do 1. stopnia według CTCAE. Drugie podanie leków zostało opóźnione o tydzień, dawkę panitumumabu zredukowano do 80% zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. W kolejnych cyklach toksyczność skórna utrzymywała się w 2. stopniu według CTCAE. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie wykonano po 5 cyklach — w badaniu TK z 30.10.2018 roku uwidoczniło się zmniejszenie wymiarów zmian targetowych w wątrobie o 29%, spełniające kryteria stabilizacji choroby. Przerzuty pozostawały nieresekcyjne. Kontynuowano leczenie z chemioterapią w należytym dawce i panitumumabem w dawce zredukowanej. W związku z rozwijającą się u chorej neuropatią obwodową w 2. stopniu nasilenia według CTCAE włączono pregabalinę w dawce 75 mg co 12 godzin oraz żel z kapsaicyną do stosowania zewnętrznego. Uzyskano poprawę w zakresie dolegliwości odczuwanych przez pacjentkę. W trakcie 10. cyklu leczenia podczas wlewu oksaliplatyny u chorej wystąpiła reakcja alergiczna pod postacią pokrzywki obejmującej kończyny górne i szyję. Wstrzymano wlew; po podaniu steroidów i leków antyhistaminowych zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów. Po przerwie kontynuowano wlewy leków bez dalszych powikłań. Biorąc pod uwagę reakcję alergiczną oraz neuropatię obwodową, podjęto decyzję o kontynuacji leczenia z oksaliplatyną w zredukowanej dawce 65 mg/m<sup>2</sup>. Przy kolejnych cyklach zintensyfikowano również premedykację. Po 12 cyklach wykonano kolejną ocenę odpowiedzi na leczenie — w TK z 29.01.2019 roku odnotowano dalsze zmniejszenie wymiarów zmian w wątrobie, spełniające kryteria częściowej odpowiedzi (PR, *partial response*). W związku z ponownym epizodem toksyczności skórnej w 3. stopniu według CTCAE od 13. kursu leczenia panitumumab podawano w dawce obniżonej do 60%. W ocenie odpowiedzi przeprowadzonej w TK z 19.04.2019 roku utrzymała się częściowa odpowiedź z dalszą regresją zmian w wątrobie. Badanie rezonansu magnetycznego (RM) jamy brzusznej z 21.05.2019 roku potwierdziło stabilny obraz zmian w wątrobie. Chora kontynuuje terapię, dotychczas podano 22 cykle leczenia. W kontrolnej kolonoskopii wykonanej 16.07.2019 roku zaobserwowano znaczną regresję ogniska pierwotnego; w odległości około 30 cm od zwieraczy odbytu uwidoczniło się przekrwienie błony śluzowej z białawym nalotem. Po konsultacji chirurgicznej pacjentka została zakwalifikowana do próby leczenia miejscowego przerzutów w wątrobie z wykorzystaniem technik ablacyjnych i dwuetapowej resekcji chirurgicznej.

## Dyskusja

Synchroniczne przerzuty do wątroby u chorych na raka jelita grubego są uznawane za niekorzystny czynnik prognostyczny, co — jak się wydaje — ma związek z biologią nowotworu i jego agresywnym przebiegiem [3]. Wyróżnia się kilka scenariuszy klinicznych wymagających odmiennych strategii postępowania: resekcyjne synchroniczne przerzuty do wątroby, zmiany wtórne nieresekcyjne i przerzuty wyjściowo nieoperacyjne, ale potencjalnie resekcyjne. Według zaleceń *European Society for Medical Oncology* (ESMO) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) każdy chory z synchronicznymi przerzutami ograniczonymi do wątroby lub płuc powinien zostać skonsultowany chirurgicznie, z ewentualną kwalifikacją do leczenia operacyjnego [4, 5]. Decyzje dotyczące strategii postępowania powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół złożony z chirurga onkologa, onkologa klinicznego, radiologa, radioterapeuty i patomorfologa. W przypadku przerzutów wyjściowo nieresekcyjnych celem jest ich konwersja do zmian resekcyjnych z następowym leczeniem chirurgicznym [4].

W omawianym przypadku raka jelita grubego z przerzutami do wątroby nie wykryto mutacji w eksonach 2., 3. i 4. genu *KRAS*, eksonach 2., 3. i 4. *NRAS* oraz genie *BRAF*; pacjentka rozpoczęła chemioterapię według schematu FOLFOX w połączeniu z panitumumabem. U chorych na raka jelita grubego z pierwotnie nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby, u których nie stwierdza się obecności mutacji *RAS* i *BRAF*, zalecane jest połączenie dwulekowego schematu chemioterapii z przeciwciałem przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). W badaniu CELIM pacjenci z licznymi ( $\geq 5$ ) lub technicznie nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby byli kwalifikowani do chemioterapii schematem dwulekowym (FOLFOX lub FOLFIRI) w połączeniu z przeciwciałem anti-EGFR cetuksymabem. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano co 2 miesiące. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w ramionach leczonych chemioterapią FOLFOX i FOLFIRI wyniósł odpowiednio 68% i 57% (OR 1,62, CI 0,74–3,59;  $p = 0,23$ ). W całej grupie resekcja R0 została przeprowadzona u 33% chorych, a niezależnie oceniana resekcyjność wzrosła z 30% wyjściowo do 62% po chemioterapii ( $p < 0,0001$ ) [6]. Z kolei w badaniu MetaPan Leone F. i wsp. oceniali możliwość konwersji nieresekcyjnych przerzutów do wątroby u chorych z rakiem jelita grubego leczonych chemioterapią według schematu XELOX w połączeniu z panitumumabem. W grupie 49 chorych ORR wyniósł 54% (65% u chorych bez mutacji w genie *KRAS*) z 2 całkowitymi i 23 częściowymi odpowiedziami. Odsetek konwersji wyniósł 30%. Mediana OS w grupie poddanej resekcji nie została jeszcze osiągnięta, na-

tomiast u pacjentów niepoddanych operacji wynosiła 17,1 miesiąca ( $p < 0,001$ ) [7].

Skojarzenie chemioterapii z przeciwciałem anti-EGFR u chorych z synchronicznymi przerzutami do wątroby, u których nie stwierdzono mutacji w genie *KRAS*, wiąże się z wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi i resekcji R0 niż sama chemioterapia. W randomizowanym badaniu II fazy przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów bez mutacji w 2. eksonie genu *KRAS* i z przerzutami ograniczonymi do wątroby resekcja R0 została przeprowadzona u 26% chorych leczonych cetuksymabem w połączeniu z chemioterapią (FOLFIRI lub mFOLFOX6) i tylko u 7% chorych z ramienia z wyłączną chemioterapią. Co istotne, niezależnie od rodzaju leczenia systemowego pacjenci poddani resekcjom przerzutów osiągnęli dłuższy OS [46,4 vs. 25,7 miesiąca w ramieniu z cetuksymabem ( $p = 0,007$ ) i 36,0 vs. 19,6 miesiąca w ramieniu z wyłączną chemioterapią ( $p = 0,004$ )] [8]. Analizy retrospektywne dużych badań z randomizacją oceniających skuteczność terapii przeciwciałami anti-EGFR w uogólnionym raku jelita grubego (CRYSTAL, OPUS i PRIME) również wskazują na istotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi i resekcji R0 w grupie chemioterapii skojarzonej z leczeniem anti-EGFR. Według zaleceń ESMO schematy chemioterapii dwulekowej w połączeniu z przeciwciałem anti-EGFR powinny być uznane za standard postępowania u chorych z synchronicznymi nieresekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby bez mutacji w genach *RAS* lub *BRAF* [4].

Konsensus międzynarodowego panelu ekspertów zaleca przeprowadzanie oceny odpowiedzi na leczenie systemowe i oceny resekcyjności co 2 miesiące. Leczenie chirurgiczne należy rozważyć nawet w przypadkach stabilizacji choroby, o ile możliwe jest zachowanie odpowiedniej funkcji pozostałego miększu wątroby. Pomocne mogą być techniki takie jak embolizacja naczyń wątrobowych i układu wrotnego oraz hepatektomie dwuetapowe. W przypadkach konwersji synchronicznych przerzutów do wątroby rekomenduje się usunięcie w pierwszej kolejności zmian w wątrobie, gdyż wiąże się to z poprawą wyników leczenia (42% 5-letnich przeżyć u chorych poddanych na początek resekcji wątroby, 33% u operowanych pierwotnie w obrębie jelita, 28% u operowanych jednocześnie w obrębie wątroby i jelita) [3]. Należy podkreślić, że chociaż OS u chorych poddanych resekcjom po konwersji jest nieco krótszy niż w grupie chorych z przerzutami wyjściowo resekcyjnymi, to nadal wyniki takiego postępowania są istotnie lepsze niż u pacjentów niepoddawanych leczeniu chirurgicznemu [9]. W omawianym przypadku indywidualizacja postępowania zapewniła chorej szansę na optymalne wykorzystanie leczenia systemowego i następową kwalifikację do postępowania chirurgicznego.

Postępowanie wielodyscyplinarne jest podstawą skutecznego leczenia chorych z rakiem jelita grubego i synchronicznymi przerzutami do wątroby. W przypadku wyjściowo nieresekcyjnych przerzutów do wątroby celem powinna być próba konwersji do zmian resekcyjnych z następowym leczeniem chirurgicznym. Według zaleceń ESMO schematy chemioterapii dwulekowej w połączeniu z przeciwciałem anti-EGFR powinny zostać uznane za standard postępowania u chorych z nieresekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby, u których nie stwierdzono mutacji w genach *RAS* lub *BRAF*. Stosowane obecnie schematy leczenia systemowego umożliwiają wykonanie resekcji przerzutów w około 20–30% przypadków. Postępowanie to wydłuża całkowity czas przeżycia.

## Piśmiennictwo

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. i wsp. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424; <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>.
2. Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. i wsp. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3677–3683.
3. Adam R., De Gramond A., Figueras J. i wsp. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat. Rev.* 2015; 41: 729–741.
4. 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: 1386–1424.
5. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 2.2019); [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
6. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. i wsp. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 38–47.
7. Leone F., Artale S., Marino D. i wsp. Panitumumab in combination with infusional oxaliplatin and oral capecitabine for conversion therapy in patients with colon cancer and advanced liver metastases. *Cancer* 2013; 119: 3429–3435.
8. Ye L.C., Liu T.S., Ren L. i wsp. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1931–1938.
9. Adam R., Delvart V., Pascal G. i wsp. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.* 2004; 240: 644–657; discussion 657–658.