

Panitumumab v léčbě nemocných s pokročilým metastazujícím kolorektálním karcinomem

Luboš Holubec, Jindřich Fínek

Radioterapeutické a onkologické oddělení, FN a LF UK Plzeň

Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

Panitumumab je první plně humánní anti-EGFR monoklonální protilátka, jež vykazuje velmi slibnou účinnost u nemocných s nemutovaným (wild) K-ras genem. Léčebný účinek panitumumabu v monoterapii byl prezentován ve stěžejních studiích III. fáze, ve kterých byl u nemocných léčených panitumumabem v monoterapii výrazně prodloužen čas do progresu ve srovnání s pacienty, jejichž onemocnění bylo rezistentní ke standardním chemoterapeutickým režimům a kteří dostávali podpůrnou léčbu. V následující klinické kazuistice je prezentován případ 70letého muže s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u něhož bylo dosaženo dlouhodobé parciální remise při léčbě panitumumabem.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, panitumumab, monoterapie, follow up.

Panitumumab in treating patients with advanced metastatic colorectal cancer

Panitumumab is the first fully human anti-EGFR monoclonal antibody exhibiting very promising efficacy in patients with the unmutated (wild) K-ras gene. The therapeutic effect of panitumumab in monotherapy has been presented in crucial phase III trials in which the time to progression was prolonged significantly in patients treated with panitumumab in monotherapy in comparison with those who were resistant to standard chemotherapeutic regimens and were receiving supportive therapy. The case report presents a case of a 70-year-old man with metastatic colorectal cancer in whom long-term partial remission was achieved with panitumumab treatment.

Key words: colorectal cancer, panitumumab, monotherapy, follow-up.

Onkologie 2012; 6(6): 325–326

Úvod

Průměrné přežití pacientů s generalizovaným kolorektálním karcinomem bylo před rokem 2000 5–6 měsíců. V té době se k léčbě používal jediný dostupný chemoterapeutický režim FU/FA (Mayo) (1). S nástupem nových cytostatik – irinotekanu, oxaliplatinu, kapecitabinu a především cílené léčby (bevacizumab, cetuximab, panitumumab), se prognóza těchto nemocných výrazně zlepšila a přežití mnohonásobně prodloužilo (2). Díky pokroku protinádorové léčby metastatického kolorektálního karcinomu přežívá přibližně polovina pacientů déle než dva roky (3). Při volbě optimální protinádorové léčby je nutné brát v úvahu řadu faktorů. Panitumumab je první plně humánní anti-EGFR monoklonální protilátka, která vykazuje velmi slibnou účinnost u nemocných s nemutovaným (wild) K-ras genem (4). Léčebný účinek panitumumabu v monoterapii byl prezentován ve stěžejních studiích III. fáze, v nichž byl u nemocných léčených panitumumabem v monoterapii výrazně prodloužen čas do progresu ve srovnání s pacienty, jejichž onemocnění bylo rezistentní ke standardním chemoterapeutickým režimům a kteří dostávali podpůrnou léčbu (5, 6).

Klinická kazuistika

Předmětem následující klinické kazuistiky je případ 70letého muže, u kterého byl v únoru 2008 diagnostikován nádor v oblasti rektosigmoidu. Byla

provedena všechna nezbytná stagingová vyšetření, včetně CT vyšetření břicha. Muž podstoupil v březnu 2008 resekci rektosigmoidu. Histologicky se jednalo o špatně diferencovaný adenokarcinom s výraznou desmoplastickou složkou ve stromatu, onemocnění bylo hodnoceno jako pT4N0M0, grade 3. Imunohistochemické vyšetření exprese EGFR bylo pozitivní v 80–90% buněk, pomocí PCR amplifikace a přímého sekvenování nebyla stanovena mutace genu K-ras (wild type K-ras). Předoperačně byly hodnoty nádorových markerů CEA a CA 19–9 v normě, zvýšené byly hodnoty proliferačního markeru thymidinkinázy (TK – 20,8 IU/l, norma 8 IU/l) a cytokeratinu TPS- (168,5 IU/l, norma 90 IU/l). Po operaci byly všechny hodnoty nádorových markerů v normě. Vzhledem k biologické povaze nádoru bylo rozhodnuto o pooperační adjuvantní léčbě. Nemocný podstoupil od dubna do srpna 2008 konkomitantní adjuvantní radiochemoterapii v potenciaci s kapecitabinem. Již v průběhu této léčby došlo k opětovné elevaci proliferačního nádorového markeru thymidinkinázy (TK – 17,4 IU/l) a cytokeratinu TPS (157 IU/l). Nemocný začal mít v listopadu 2008 klinické obtíže charakteru ascitu. Podezření stanovené na základě fyzikálního vyšetření bylo potvrzeno při CT vyšetření břicha a pánve, kde byl popisován značný ascites při karcinomatóze peritonea. Nemocnému byly provedeny opakované drenáže ascitu s derivací maligního výpotku. Dále u něho byla od prosince

2008 do března 2009 indikována I. serie paliativní chemoterapie dle režimu FOLFOX4 (oxaliplatin, 5-fluorouracil, leukovorin) – celkem bylo podáno 5 cyklů chemoterapie. Zvolený chemoterapeutický režim snášel nemocný s velkými klinickými obtížemi, chemoterapii bylo nutno ukončit pro rozvoj paralytického ileu, který byl potvrzen pomocí zobrazovacích metod. Po celou dobu chemoterapie bylo nutno neustále drénovat ascites, nemocný kachektizoval, dle CT obrazu došlo spíše k progresi karcinomatózy peritonea. Kvalita života nemocného byla velmi špatná. Po zlepšení klinického stavu byla u nemocného v období od dubna 2009 do srpna 2009 zahájena 2. linie paliativní chemoterapie FOLFIRI (irinotekan, 5-fluorouracil, leukovorin), dále vzhledem k biologické povaze primárního nádoru (EGFR-pozitivita a nemutovaný K-ras) nemocný pokračoval ve třetí linii monoterapií cetuximabem (celkem 8 cyklů v nasycovací dávce 400 mg/m², následně v dávce 250 mg/m² týdně). Léčba cetuximabem musela být přerušena pro infuzní reakci. Po celou dobu podání cílené léčby nemocný pokračoval v permanentní drenáži ascitu, který se nadále doplňoval ve velké míře. Dle kontrolního CT vyšetření přetrvávala karcinomatóza peritonea a došlo k progresi nálezu. Onkologická léčba musela být přerušena pro prodělanou plicní embolizaci. Po zaléčení trombofilního stavu byla u nemocného nastavena profylaktická antitrombotická léčba nízkomolekulárním heparinem (nan-

droparin). Jeho stav se stabilizoval. Následně bylo rozhodnuto o pokračování ve čtvrté linii cílené léčby panitumumabem v monoterapii, v dávce 6 mg/kg hmotnosti – den 1, v intervalu 14 dnů. Cílenou léčbu panitumumabem snášel nemocný velmi dobře. Od zahájení léčby panitumumabem v září 2009 nebylo u nemocného nutné drénovat ascites, ačkoliv při předchozích liniích paliativní léčby byla prováděna nepřetržitá drenáž s nutností využití kolostomických sáčků. Po 8 sériích této biologické léčby byla popsána na CT vyšetření parciální remise nádorových hmot na peritoneu. Parenchymatózní orgány nebyly nádorovým rozsevem postiženy. Nemocný toleroval léčbu velmi dobře, jedinou komplikací byla kožní toxicita ve formě akneformního exantému na obličeji a těle, kterou se však dařilo ve spolupráci s dermatologem úspěšně léčit a nebylo nutné snižovat dávkovou intenzitu ani prodlužovat dávkový interval cílené léčby. Nemocný nadále pokračoval v udržovací léčbě panitumumabem. Kontrolní PET/CT vyšetření, provedené v srpnu 2011, vykazovalo pouze několik drobných ložisek na peritoneu s vyšší akumulací FDG (2- [18F] fluoro-2-deoxy-D-glukóza). Nemocný byl nadále bez zřetelných známek ascitu. V březnu 2012 prodělal nemocný recidivu plicní embolizace, při profylaktické léčbě nandroparinem se však klinický nález stabilizoval. U nemocného bylo v červenci 2012 provedeno PET/CT vyšetření, kdy byl nález na peritoneu stabilizovaný, pouze se slabou aktivitou FDG. Nemocný nadále pokračoval v léčbě panitumumabem. V září 2012 byl nemocný pro progredující dušnost převezen na centrální příjem I. interní kliniky FN Plzeň, kde pod obrazem masivní plicní embolizace umírá. Dle výsledku klinické pitvy byla příčinou úmrtí plicní embolizace, nález v duti-

ně břišní a na peritoneu odpovídal provedenému PET/CT vyšetření.

Závěr

U cetuximabu a panitumumabu je podmínkou úspěšnosti léčby vhodný genetický profil – přítomnost nemutovaného genu K-ras. Diskutuje se i o dalších prediktivních a prognostických faktorech, jako jsou mutace b-RAF, PTEN a další (7). Ve vyšších liniích léčby metastazujícího kolo- rektálního karcinomu jsou anti-EGFR protilátky cetuximab a panitumumab účinné v monoterapii ve srovnání se symptomatickou terapií nemocných (8). Ve skutečných podmínkách paliativní léčby je zásadním cílem terapie prodloužit celkové přežití a udržet kvalitu života po maximální možné dobu (9). Individualizovaná léčebná strategie umožňuje využít všechny aktivní látky v průběhu léčby, přičemž specifická pozornost se věnuje vhodné rovnováze mezi účinností a toxicitou režimů vybraných na každém stupni léčby pacientů s pokročilým metastazujícím kolo- rektálním karcinomem. Mnohaměsíční léčba je náročná na compliance pacienta. Pacient by měl být informován o léčebném plánu a reálných cílech léčby. V případě této klinické kazuistiky byl nemocný po celou dobu léčby průběžně informován o svém zdravotním stavu a o možné prognóze nádorového onemocnění. Udržovací monoterapií panitumumabem byl nemocný při velmi dobré kvalitě života léčen po dobu 36 měsíců. Příčinou úmrtí pacienta nebyla progresse nádorového onemocnění, ale akutní trombofilní stav.

*Podporováno projektem
CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro
regionální rozvoj.*

Literatura

1. Schmoll HJ, Büchle T, Grothey A, Dempke W. Where do we stand with 5-fluorouracil? *Semin Oncol* 1999; 26(6): 589–605.
2. Goldwasser F. Treatment of metastatic colorectal cancer: an illustration of the changes in the cancer paradigms. *Presse Med* 2012; 41(1): 46–50.
3. Bartlett DL, Chu E. Can metastatic colorectal cancer be cured? *Oncology (Williston Park)*. 2012; 26(3): 266–275.
4. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic Review: Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Treatment Effect Modification by KRAS Mutations in Advanced Colorectal Cancer. *Ann Intern Med* 2011; 154(1): 37–49.
5. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1658–1664.
6. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, Neyns B, Kotasek D, Santoro A, Scheithauer W, Spadafora S, Amado RG, Hogan N, Peeters M. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol*. 2008; 19(1): 92–98.
7. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, Parmar MK, Meade AM. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(6): 618–625.
8. Elez E, Alsina J, Tanerero J. Panitumumab- an effective long-term treatment for patients with metastatic colorectal cancer and wild-type KRAS status. *Cancer Treatment Reviews* 36S1(2010) S15–S16.
9. López-Gómez M, Merino M, Casado E. Long-term treatment of metastatic colorectal cancer with panitumumab. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6: 125–135.

Článek přijat redakcí: 4. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 3. 12. 2012

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.

*Radioterapeutické a onkologické oddělení FN
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
holubec@fnplzen.cz*