

Dlouhodobá léčebná odpověď u pacientky s generalizovaným kolorektálním karcinodem léčené chemoterapií trifluridin/tipiracil (Lonsurf®)

Šárka Stuhlová

Onkologické oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.

Kazuistika popisuje případ pacientky s kolorektálním karcinodem s nepříznivým biologickým chováním. Pacientka byla operována pro karcinom sigmoidu III. klinického stadia, následně absolvovala 6měsíční adjuvantní chemoterapii FOLFOX. K relapsu onemocnění došlo ihned po ukončení adjuvantní terapie. Následující chemoterapie FOLFIRI a bevacizumab probíhala se špatnou subjektivní tolerancí, léčebná odpověď trvala 12 měsíců. Ve třetí linii léčby byla nasazena chemoterapie trifluridin/tipiracil (Lonsurf®) s efektem dlouhodobé stabilizace onemocnění a dobrou tolerancí léčby.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, paliativní chemoterapie, stabilizace onemocnění.

Long-term treatment response on therapy trifluridin/tipiracil (Lonsurf®) in patient with metastatic colorectal cancer

The case report describes a case of patient with metastatic colorectal cancer with poor prognostic characteristics. The patient underwent a surgery for sigmoid colon cancer stage III, following with 6-months adjuvant chemotherapy FOLFOX. The relapse of disease occurred immediately after finishing the adjuvant treatment. The following chemotherapy FOLFIRI plus bevacizumab was ongoing with low patient's tolerance. The therapeutic response took 12 months. In the third line of the treatment chemotherapy trifluridin/tipiracil (Lonsurf®) was used with effect of long-term disease stabilization and good treatment tolerance.

Key words: colorectal cancer, palliative chemotherapy, stable disease.

Úvod

Kolorektální karcinom představuje jednu z nejčastějších malignit s incidencí 70/100 000, s mediánem věku 69 (muži), resp. 71 let (ženy) (1). Incidence v posledních letech mírně klesá. I přes zavedení screening je stále značná část případů zachycena v pokročilém stadiu – ve III. stadiu 25,2 %, ve IV. stadiu 19,3 %. Procentuální zastoupení jednotlivých klinických stadií se v průběhu času výrazněji nemění. Pětileté přežití pacientů ve III. klinickém stadiu je pouze 58,3 %, přičemž podání adjuvantní chemoterapie FOLFOX vs. FUFA zvýšilo pětileté přežití z 68,7 % na 72,9 % (studie MOSAIC) (2). IV. klinické stadium je přes značné pokroky v léčbě (možnosti kombinace chemoterapie, cílené léčby, chirurgie, radio-

terapie, radiointervenčních metod) stále považováno za inkurabilní onemocnění. Medián celkového přežití u pacientů s neresekovatelným metastatickým onemocněním je 30–40 měsíců u levého kolon, oproti 11–18 měsícům u pravého kolon (3, 4). Při provedení metastazektomie jaterních metastáz je možno docílit až 50 % pětiletého přežití (5). V rámci diagnostiky se kromě klinického stadia určeného dle TNM klasifikace stanovuje také molekulárně-genetická charakteristika nádoru. V běžné klinické praxi se vyšetřuje přítomnost aktivační mutace genů KRAS, NRAS a BRAF.

V 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu je možno použít několik chemoterapeutických schémat. Základním armamentáři

zůstává nadále chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů – kontinuální 5-fluorouracil v kombinaci s leukovorinem (FUFA) či v perorální formě užívaný kapecitabin. Fluoropyrimidiny jsou poté používány jako základ chemoterapeutických kombinací s oxaliplatinou (FOLFOX/XELOX) či s irinotekanem (FOLFIRI/XELIRI). Kombinované režimy prokázaly lepší účinnost za cenu zvýšené toxicity. Přidání oxaliplatiny zvyšuje riziko nevolností, neutropenie, trombocytopenie a periferní neuropatie. Nežádoucí účinky irinotekanu mohou zahrnovat neutropenii, průjem, nevolnosti a ztrátu vlasů. Jako nejúčinnější, ale také nejtoxičtější chemoterapeutický režim se ukázal triplet FOLFOXIRI, který je ale v reálné praxi vyhrazen v kombinaci s bevacizumabem pouze skupině

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Šárka Stuhlová, sarka.stuhlova@gmail.com

Onkologické oddělení Nemocnice Jihlava, p. o., Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. D): 62–66

Článek přijat redakcí: 20. 4. 2020

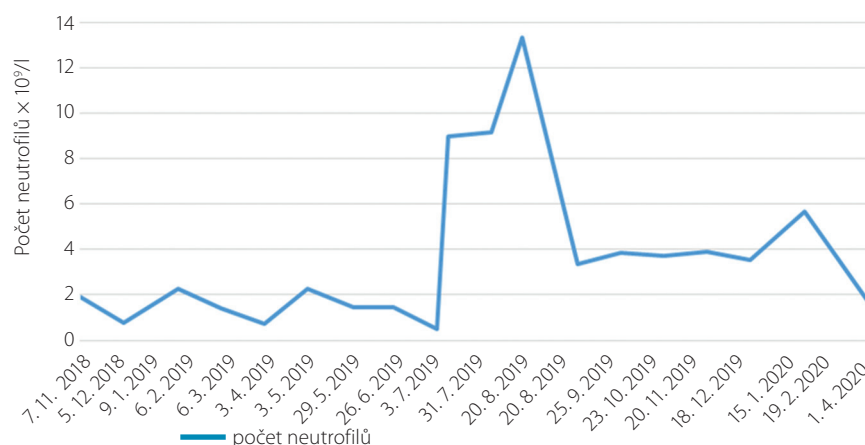
Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2020

INZERCE

Obr. 1. Metastáza v květnu 2017



Graf 1. Vývoj počtu neutrofilů



pacientů ve velmi dobré kondici a s prokázanou prognosticky nepříznivou mutací BRAF (5).

Z cílené léčby je v 1. linii léčby používán inhibitor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) bevacizumab či inhibitory receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) cetuximab a panitumumab. Inhibitory EGFR lze použít pouze v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI a při vyloučení přítomnosti aktivační mutace KRAS a NRAS, bevacizumab lze kombinovat i s kapecitabinem a jeho užití není vázané na stav RAS (6). Konkrétní volba léčby 1. linie závisí na biologických charakteristikách tumoru, klinickém stavu, komorbiditách a preferencích pacienta a také na léčebném cíli – zda se jedná o potenciálně resekabilní onemocnění, či je onemocnění i do budoucna neresekabilní a cílem léčby je prodloužení přežití pacienta s co nejlepší kvalitou jeho života.

Při progresi choroby a trvajícím dobrém klinickém stavu pacienta je možno pokračovat v terapii druhé linie. V druhé linii léčby využíváme léčiva, která nebyla použita v linii první. Opět je možno využít fluoropyrimidinů v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotekanem. Z biologik jsou k dispozici inhibitory VEGF bevacizumab a aflibercept, i v druhé linii lze využít inhibitory EGFR cetuximab a panitumumab, pokud nebyly použity v první linii (6). Medián celkového přežití v druhé linii léčby se pohybuje mezi 10–20 měsíci (5).

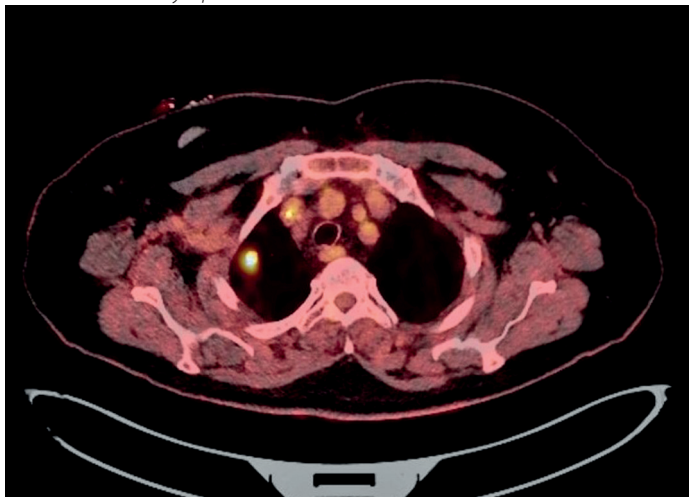
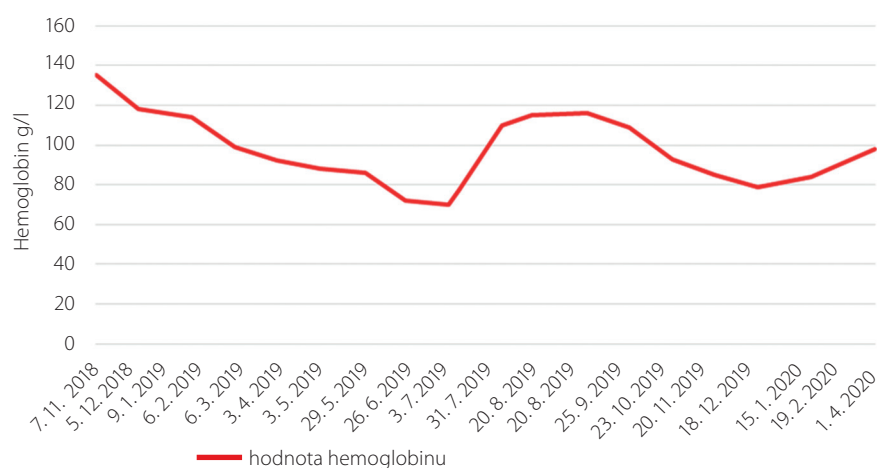
Kombinací účinné chemoterapie, cílené léčby a podpůrné léčby se daří čím dál většímu procentu pacientů setrvat v dostatečné kondici na to, aby vstoupili do třetí linie léčby. V současné době se toto číslo pohybuje až kolem 45 % pacientů. Ve třetí linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu jsou doporučeny trifluri-

din/tipiracil nebo regorafenib, eventuálně EGFR protilátky v monoterapii u RAS nemutovaných tumorů, pokud tyto nebyly použity v první ani druhé linii. Regorafenib je perorální multikinázový inhibitor, který cílí na růstové dráhy a angiogenezi. V registrační studii CORRECT zlepšil regorafenib celkové přežití z 5 na 6,4 měsíců v porovnání s placebem (7).

Trifluridin/tipiracil (TRI/TIP) je perorální cytostatikum. Jedná se o fluorothymidin, který má odlišný mechanismus účinku než fluorouracil. Trifluridin je aktivní protinádorová komponenta, která je inkorporována do nádorové DNA. Tipiracil inhibuje thymidinfosforylázu, enzym degradující trifluridin, udržuje přiměřenou koncentraci trifluridinu v plazmě, a tím potencuje jeho protinádorový účinek. TRI/TIP je léčivo, které bylo vyvinuto s cílem překonat rezistenci vůči fluoropyrimidinům. Registrační studie RECURSE posuzovala účinek TRI/TIP ve srovnání s placebem a prokázala zlepšení celkového přežití, medián celkového přežití byl 7,2 měsíce vs. 5,2 měsíce. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla myelosuprese – neutropenie grade 3 a 4 byla přítomna u 38 % pacientů, redukce dávky byla nutná u 14 % pacientů (8). Explorativní analýza studie RECURSE prezentována v roce 2019 definovala skupiny s větším benefitem z léčby – pacienti s méně než 3 lokalitami metastáz a dobou do vzniku metastáz ≥ 18 měsíců. Dále byly pacienti hodnoceni podle přítomnosti či nepřítomnosti jaterních metastáz, ECOG PS 0 vs. 1, přítomnosti aktivační mutace KRAS a věku pod či nad 65 let. Pacienti příznivé prognostické skupiny měli benefit z léčby nezávisle na věku, stavu KRAS a ECOG PS. Největší prospěch z léčby prokázali pacienti příznivé prognostické skupiny bez přítomnosti jaterních metastáz, ti dosáhli celkového přežití 16,4 měsíců (9).

Kazuistika

Pacientka (68 let), léčená pouze pro arteriální hypertenzi, kuřačka 20 cigaret denně, s nezajímavou onkologickou rodinnou anamnézou. Byla operovaná v červenci 2016 pro karcinom sigmoidu, histologicky se jednalo o G1 adenokarcinom pT3 s perineurálním šířením, lymfangionvazí a metastázami do 3 z 25 lymfatických uzlin. Ve spádu absolvovala adjuvantní chemoterapii FOLFOX od září 2016, pro závažnou neuropatii bylo podáno 9 cyklů FOLFOX a 3 cykly FUFA, chemoterapii ukončila v dubnu 2017.

Obr. 2. Metastázy v plicích v září 2018**Obr. 3.** Metastázy v plicích v září 2018**Graf 2.** Vývoj hladiny hemoglobinu**Graf 3.** Vývoj počtu trombocytů

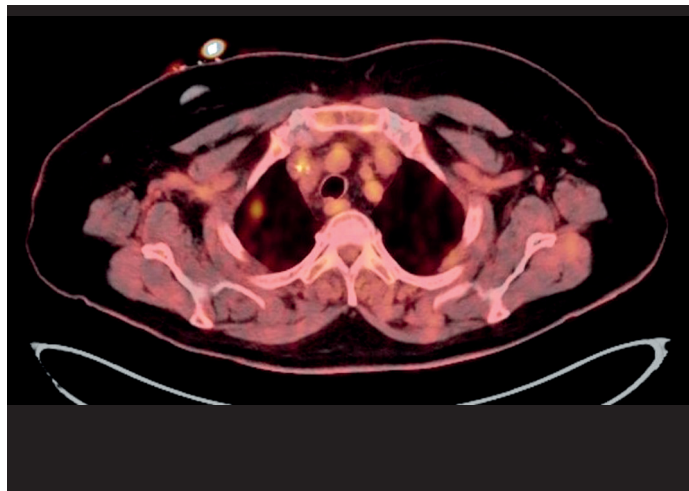
V květnu 2017 vyhledala gynekologa pro krvácení z rodidel. Gynekolog našel celou dělohu včetně čípku odtlačenou dopředu kulovitou tuhou rezistencí. Sonograficky zprava a zezadu na dělohu těsně nasedala nehomogenní solidně cystická rezistence o rozměrech 99 × 71 × 97 mm. Hodnota Ca 125 byla v normě, hodnota CEA elevovaná na 30,6 μg/l. CT trupu prokázalo expanzi

v páni, vycházející pravděpodobně z pravých adnex, počínající hydronefrózu vpravo, bez ložisek v parenchymových orgánech, bez lymfadenopatie (obrázek 1). V polovině června 2017 byla provedena hysterektomie a adnexektomie, s histologickým závěrem: metastáza dobře diferencovaného adenokarcinomu sigmatu do pravostranných adnex.

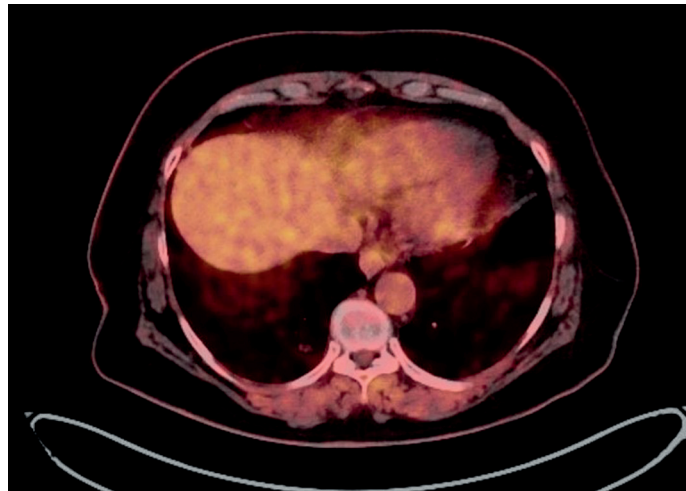
S těmito nálezy byla v srpnu 2017 odeslána na Onkologické oddělení Nemocnice Jihlava. Pacientka byla ve výborném stavu, ECOG PS 0, s trvajících parestéziemi po předchozí chemoterapii. Bylo doplněno molekulárně genetické vyšetření se záchytem aktivujících mutací v exonu 2 genu KRAS. Onkomarkery CEA a Ca19–9 byly v normě. V rámci stagingu bylo provedeno PET/CT trupu s nálezem průkazu viabilní nádorové tkáně v nevelkých ložiscích obou plicních křídel a ve zvětšené lymfatické uzlině v retroperitoneu a vyšší akumulace FDG i v anastomóze rektosigmatu. V září 2017 pacientka zahájila kombinovanou terapii FOLFIRI a bevacizumab. Po 3 měsících došlo k parciální regresi onemocnění. Tolerance kombinované chemoterapie nebyla dobrá, přes řádnou antiemetickou profylaxi trvaly nevolnosti a celková nevolnost, proto od 14. cyklu pokračovala v kombinaci FUFA a bevacizumab. Progrese nastala v září 2018, tedy po 12 měsících terapie.

Dle PET/CT přetrvával stacionární nález v retroperitoneální lymfatické uzlině a pahýlu rekta, ale plicní ložiska byla ve velikostní progresi o 60–90% (obrázek 2 a 3). Terapii Lonsurf® pacientka zahájila v říjnu 2018 ve standardním dávkování 35 mg/m². Subjektivní tolerance léčby byla přiměřená s přítomností lehké únavy a horší chuti k jídlu. Objektivně trval ECOG PS 0, od třetího cyklu se rozvinula asymptomatická neutropenie G3 (graf 1). Ta byla řešená redukcí dávky na 30 mg/m². Kontrolní PET/CT v lednu 2019 prokázalo stabilizaci až mírnou regresi plicních ložisek, kontrola onemocnění byla potvrzena v dubnu 2019, kdy plicní ložiska zregredovala o dalších 20–30% (obrázek 4, 5). V létě 2019 se prohloubila hematologická toxicita – trombocytopenie a anémie (graf 2, 3). Při hladině hemoglobinu 70 g/l a projevech

Obr. 4. Regrese plicních metastáz v dubnu 2019



Obr. 5. Regrese plicních metastáz v dubnu 2019



anemického syndromu bylo nutno podat transfuzi erytrocytů. Od té doby pacientka užívá Lonsurf® v redukované dávce 25 mg/m². Poslední kontrolní PET/CT proběhlo v prosinci 2019 a opět prokázalo stabilizaci onemocnění. V současné chvíli je tedy pacientka na terapii 3. linie 15 měsíců a subjektivně snáší léčbu velmi dobře.

Diskuze

Obecným cílem podání adjuvantní chemoterapie je snížit riziko relapsu a tím prodloužit celkové přežití pacienta. Tento předpoklad se bohužel v případě prezentované kazuistiky nepotvrdil. U kolorektálního karcinomu dosud neznáme prediktory, které by lépe pomohly v rozhodnutí, který pacient bude mít z nasazení tera-

pie prospěch a který nikoliv. Nezanedbatelným problémem je též toxicita léčby, která může být v případě periferní neuropatie doživotní a může pacientovi výrazně zhoršovat kvalitu života. V případě generalizace kolorektálního karcinomu pak může snížit pacientovy léčebné možnosti z tří linií na dvě, jelikož u značné části pacientů už není možné oxaliplatinu z důvodu neurotoxicity znovu použít.

Generalizovaný kolorektální karcinom představuje heterogenní skupinu onemocnění s rozličným biologickým chováním a délkou přežití pacientů od několika málo měsíců až po několik let. Léčebné výsledky nezávisí pouze na charakteru samotného onkologického onemocnění, ale zároveň na věku, komorbiditách,

celkové kondici a preferencích pacienta. Obecně ale platí, že pacienti s malou nádorovou náloží a v dobré kondici vykazují nejdelší přežití.

Závěr

Lonsurf® je perorální cytostatikum, které prokázalo svoji účinnost v několika klinických studiích. Největší benefit z léčby mají pacienti s menším množstvím metastáz a bez přítomnosti jaterních metastáz, což potvrzuje naše kazuistika. Nežádoucí účinky jsou očekávatelné a dobře řešitelné úpravou dávkování. Během léčby většinou nedochází ke zhoršování celkové kondice pacientů, což jim umožňuje zachovat si stávající kvalitu života a eventuálně následně pokračovat v další linii léčby.

LITERATURA

1. <https://www.svod.cz/report.php?diag=C18-C21>.
2. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf A, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer, N Engl J Med 2004; 350: 2343–2351.
3. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials, JAMA Oncol. 2017; 3(2): 194–201.
4. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and

- predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials, Annals of Oncology, August 2017; 28(8): 1713–1729.
5. Petruželka L, et al. Kolorektální karcinom. Farmakon Press, 2018: 202 s.
 6. <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/26-4-zhoubny-novotvar-kolorekta-c18-20/>

7. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet 2013, 303–312.
8. Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer, N Engl J Med 2015; 372: 1909–19.
9. Tabernero J, Sobrero A, Borg C, et al. Exploratory analysis of the effect of ftd/tpi in patients treated in recourse by prognostic factors, asco gi 2019, Abstract 677.