

Terapie trifluridinem/tipiracilem u pacienta s mucinózním metastatickým kolorektálním karcinomem

Jiří Švec^{1,2}, Vladimír Kořínek², Renata Soumarová¹

¹Onkologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Oddělení buněčné a vývojové biologie, Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., Praha

Systémová onkologická léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu je v současnosti založena na chemoterapii kombinované s cílenou léčbou indikovanou podle přítomnosti aktivačních mutací v signální dráze EGFR-RAS-RAF, a to bez ohledu na histologickou podskupinu nádoru. V kazuistice popisujeme pacienta s mucinózní variantou kolorektálního karcinomu, který ve třetí linii léčby velmi dobře zareagoval na trifluridin/tipiracil. Ve stručném přehledu uvádíme základní charakteristiky tohoto histologického subtypu, který představuje 5–15 % všech případů, je charakterizován vysokou produkcí extracelulárního mucinu a je v souvislosti s nižší léčebnou odpovědí na chemoterapii spojován s horší prognózou. Dále poukazujeme na časný výskyt neutropenie jako potenciálního prediktivního ukazatele při léčbě trifluridinem/tipiracilem.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, mucinózní, trifluridin/tipiracil, Lonsurf, neutropenie.

Trifluridine/tipiracil treatment in a patient with mucinous metastatic colorectal carcinoma

Systemic oncologic treatment of metastatic colorectal carcinoma is currently based on chemotherapy in combination with targeted therapy based on the presence of activating mutations in the EGFR-RAS-RAF pathway, regardless of the histological subgroup of the tumor. In this case report, we describe a patient with a mucinous variant of colorectal carcinoma who responded very well to trifluridine/tipiracil in the third-line treatment. We briefly review the basic features of this histologic subtype, which accounts for 5–15% of all cases, is characterized by high extracellular mucin production, and is associated with a poorer prognosis related to a lower response to chemotherapy. We also point to the early occurrence of neutropenia as a potential predictive marker in trifluridine/tipiracil treatment.

Key words: colorectal cancer, mucinous, trifluridine/tipiracil, Lonsurf, neutropenia.

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) představuje jedno z nejčastějších nádorových onemocnění a ačkoli jeho incidence v posledních sedmi letech v České republice klesá (www.svod.cz), každým rokem je diagnostikováno přes 7 200 nových případů a více než 3 300 pacientů ročně pak na KRK umírá. Zastoupení klinických stadií zůstává v posledním desetiletí nezměněno, stadium III představuje 25 % a metastatické stadium IV pak 19 % všech

diagnostikovaných případů KRK. Ačkoli pokročilé screeningové metody a dostupná léčba prodloužila přežívání ve všech stádiích, pětileté přežití u IV. klinického stadia dosahuje pouze 12 % (1). Histomorfologické dělení KRK do základních tří skupin, na konvenční, mucinózní a adenokarcinom z prstenčitých buněk (obr. 1) není v současné době zohledněno při výběru systémové onkologické léčby, ačkoli bylo prokázáno, že molekulární změny při vývoji jednotlivých podskupin

nádorů i jejich vlastnosti a prognóza se liší. U popisovaného pacienta byl prokázán mucinózní adenokarcinom, specifický histologický podtyp KRK, který je zastoupen v 5–15 % případů a který je definován přítomností matrix obsahující extracelulární protein mucin, tato matrix tvoří více než 50 % objemu nádoru. Nejčastěji je detekován mucin 2 (MUC2) a mucin 5AC (MUC5AC). Tento typ KRK bývá současně asociován s vyšším procentem mutací v genech KRAS, BRAF

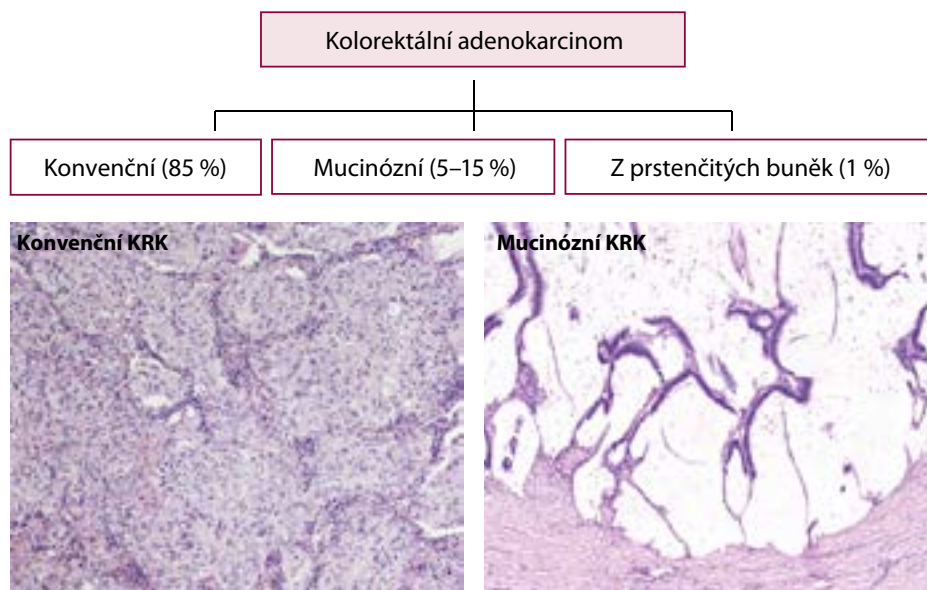


KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Švec, Ph.D., jiri.svec@fnkv.cz
Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 1 150/50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie. 2022;16(4):216–221
Článek přijat redakcí: 29. 6. 2022
Článek přijat k publikaci: 27. 7. 2022

INZERCE

Obr. 1. Morfologické rozdělení kolorektálního karcinomu (KRK) podle přítomnosti mucinózní složky KRK lze dělit na základě zastoupení extracelulární matrix na konvenční (levý snímek) a mucinózní adenokarcinom (pravý snímek). Mucinózní KRK je definován přítomností extracelulárního mucinu, a to ve více než 50 % celkového objemu nádoru. Vzácný KRK z prstenčitých buněk je typický hromaděním intracelulárního mucinu

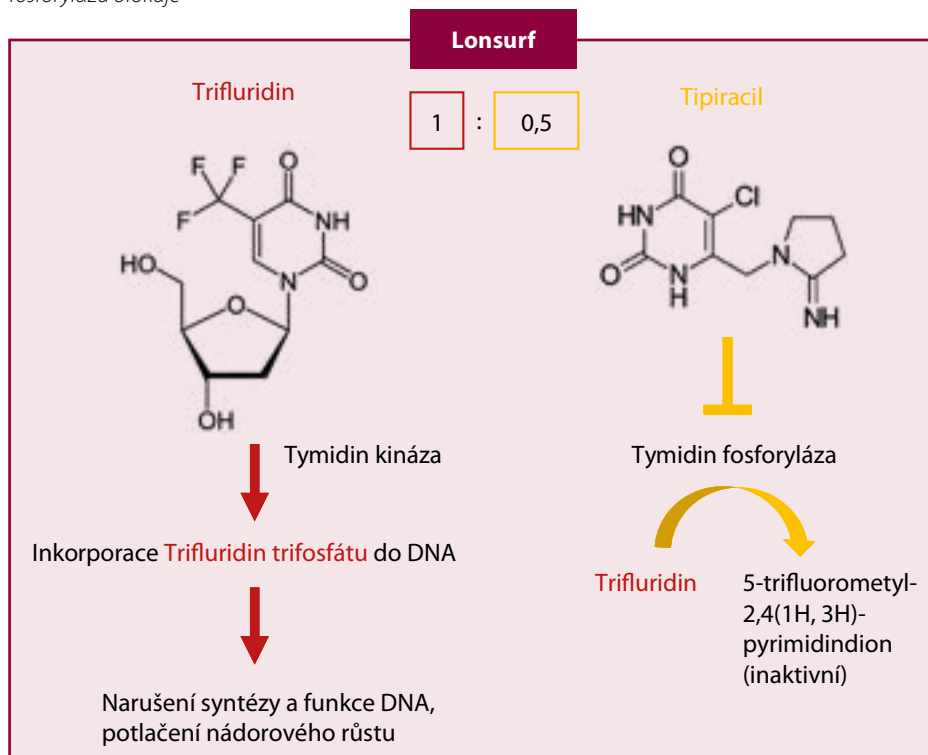


a PIK3CA, častěji bývá také přítomna nestabilita mikrosatelitů (zkratka MSI-H, z anglického microsatellite instability-high) a genomová DNA nádorových buněk bývá hypermetylovaná (fenotyp CIMP-H, z anglického CpG island methylator phenotype-high). Naopak mutace v tumor supresorových genech APC či TP53 jsou méně časté (2). Mucinózní KRK bývá častěji diagnostikován v proximálním kolonu a v pokročilých stádiích, kdy je spojován s horší prognózou, častějším postižením lymfatických uzlin a zejména s vyšším výskytem peritoneálních metastáz, které jsou pro mucinózní KRK typické. Systémová léčba metastatického KRK je založena na kombinované chemoterapii režimem mFOLFOX6 nebo FOLFIRI spolu s aplikací monoklonálních protilátek proti receptoru EGFR nebo proti signálnímu extracelulárnímu proteinu VEGF, a to podle výsledku stanovení prediktivních markerů v signální dráze MAPK; jedná se zejména o stanovení mutací v protoonkogenech KRAS, NRAS nebo BRAF. Další linie léčby jsou provázeny podstatně nižší účinností i délkou léčebných odpovědí. Ve třetí linii paliativní léčby se uplatňuje trifluridin/tipiracil, který je k dispozici od roku 2015 (3). Trifluridin/tipiracil je kombinovaný preparát obsahující nukleosidový analog trifluridin, který se po fosforylaci inkorporuje do DNA a způsobuje její dysfunkci. Druhou

složkou je tipiracil, který působí jako inhibitor střevní a jaterní tymidin fosforylázy, která degraduje trifluridin na inaktivní metabolity. Tipiracil signifikantně navyšuje biologickou dostupnost trifluridinu a souběžně i jeho protinádorové působení (obr. 2).

Obr. 2. Mechanismus protinádorového účinku trifluridin/tipiracilu (Lonsurf®, Servier)

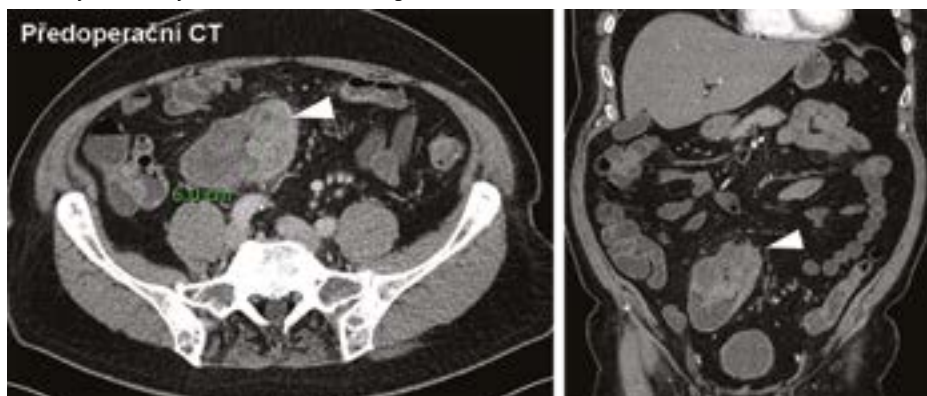
Trifluridin je tymidinový nukleosidový antimetabolit, který se po fosforylaci inkorporuje do DNA a potlačuje proliferaci nádorových buněk. Prostřednictvím tymidin fosforylázy je přeměněn ve střevu a játrech („first pass effect“) na inaktivní metabolit 5-(trifluoromethyl) uracil. Tomu brání tipiracil, který tymidin fosforylázu blokuje



Kazuistika

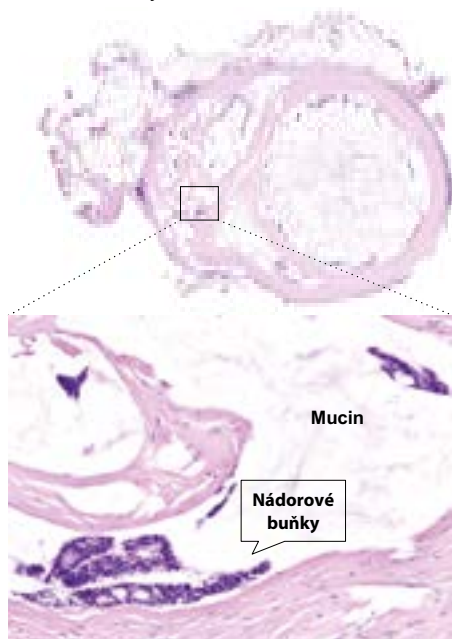
77letý pacient byl vyšetřen kolonoskopicky pro intermitentní průjem s nálezem fragilního polypoidního tumoru sigmoidea, stenozující lumen v rozsahu 28–35 cm. Předoperační CT vyšetření zobrazilo 60 mm velký tumor střední části sigmoidea se suspektní infiltrací přilehlého tuku závěsu, ale bez známek postižení lymfatických uzlin či vzdálené generalizace (obr. 3). Resekce sigmoidea byla provedena v polovině dubna 2017 spolu s biotickým odběrem peroperačně zjištěných metastáz na omentu a peritoneu. Histologický nález makroskopicky „květákovitého“ tumoru 100×60×30 mm prokázal nádorové prorůstání celou tloušťkou střevní stěny dosahující subserózně, mikroskopicky se jednalo o mucinózní adenokarcinom. Celkem 23 vyšetřených lymfatických uzlin bylo bez nádoru, nicméně v perikolickém tuku byl identifikován jeden nádorový satelit velikosti 8 mm. Dále byly přítomny vícečetné metastázy na seróze malé pánve a na omentu (obr. 4). Staging nádoru byl pT3pN1cpM1b a vyšetření prediktivních molekulárních markerů neprokázalo přítomnost testovaných mutací – nádor obsahoval divoké (anglicky wild-type) alely

Obr. 3. Předoperační stagingové CT vyšetření s transverzální (vlevo) a koronární rekonstrukcí (vpravo), zobrazující stenozující tumor střední části sigmoidea



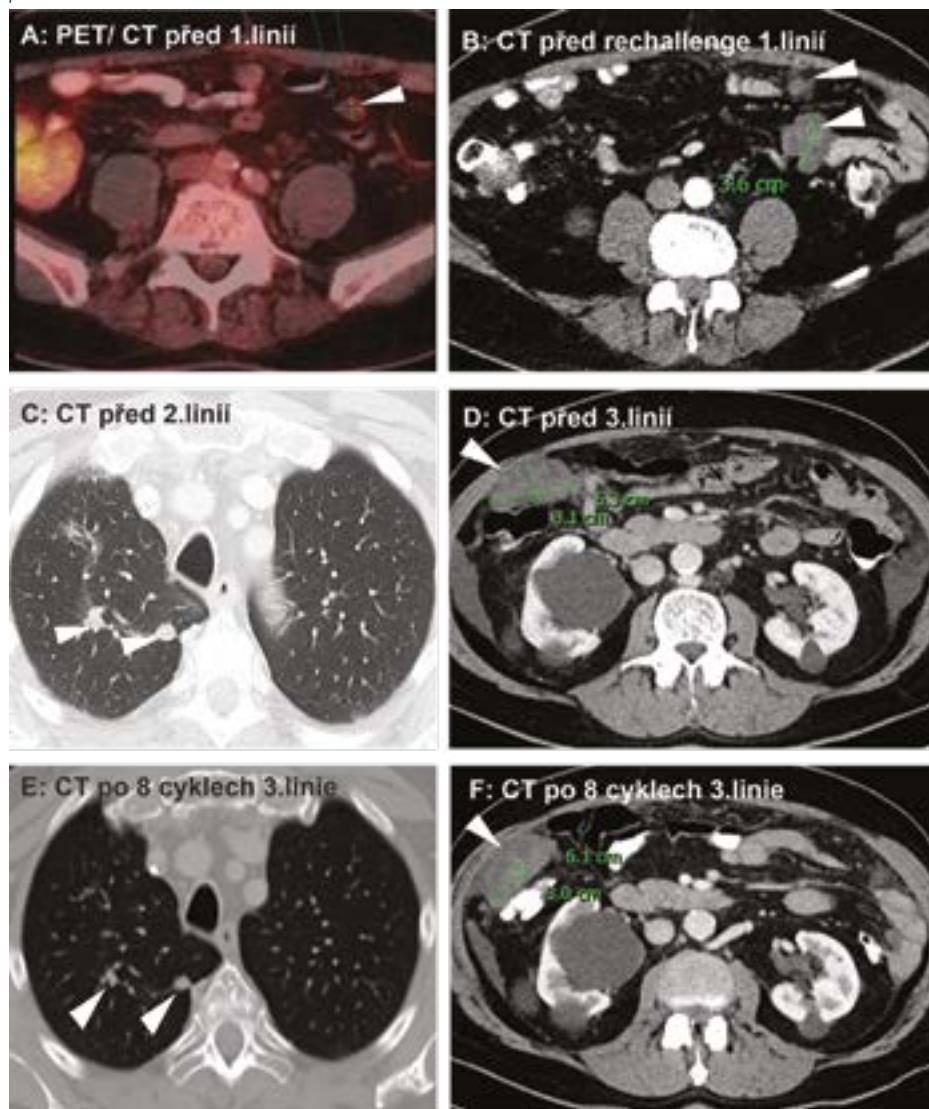
genů KRAS, NRAS a BRAF a byl mikrosatelitně stabilní (zkratka MSS, z anglického microsatellite stable). Pooperační průběh byl nekomplikovaný a pacient byl po propuštění z chirurgie následně odeslán na naši kliniku k zahájení paliativní systémové onkologické léčby. Iničiální PET/CT (obr. 5A) zobrazila slabě FDG-avidní noduly v malé pánvi a v intraabdominálním tuku, což potvrdilo, že mucinózní karcinom vykazuje většinou slabé vychytávání 18-FDG, které inverzně koreluje s přítomností mucinu v nádoru. V první linii byl pacient léčen 12 cykly systémové terapie režimem mFOLFOX6 v kombinaci s panitumumabem (monoklonální protilátka proti EGFR). Následná kontrolní PET/CT byla již bez průkazu viabilní neoplazie s dosažením makroskopické CR, a proto bylo

Obr. 4. Peritoneální metastáza mucinózního karcinomu sigmoidea na omentu spolu s detailem, ukazující přítomnost extracelulární nádorové matrix tvořené mucinem, tato matrix představuje více než 50 % objemu nádoru



v lednu 2018 rozhodnuto multidisciplinárním týmem o dalším sledování. Opakovaná zobrazovací vyšetření až do listopadu 2019 byla negativní, kdy CT prokázalo relaps onemocnění v peritoneální dutině (obr. 5B). Vzhledem k předchozí dlouhodobé remisi na prvoliniové terapii jsme zvolili *rechallange* stejnou léč-

Obr. 5. Iničiální PET/CT a restagingová CT vyšetření v průběhu tří linií systémové onkologické léčby podané v období od května 2017 do května 2022



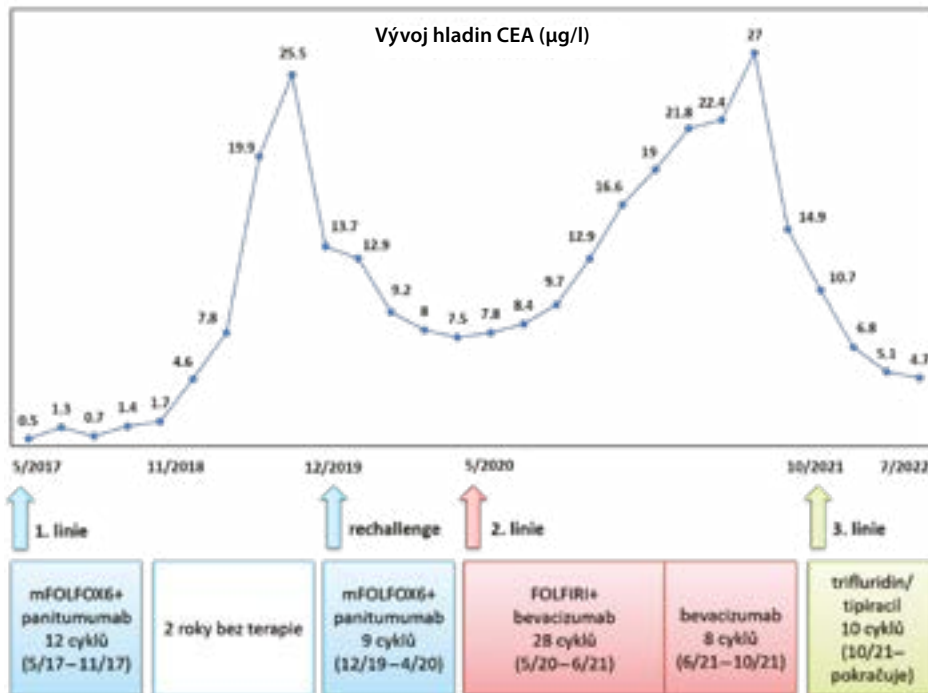
bou mFOLFOX6 s panitumumabem dalších 9 cyklů, která byla v dubnu 2020 ukončena pro nově zachycené vícečetné metastatické postižení plic (12 ložisek o velikosti do 20 mm) (obr. 5C). Druhou linií léčby představoval chemoterapeutický režim FOLFIRI spolu s bevacizumabem (monoklonální protilátka proti VEGF) aplikovaný ve 28 cyklech, následovaný monoterapií bevacizumabem dalších 8 cyklů. Během této terapie došlo k regresi velikosti i počtu plicních meta ložisek velikostně do 10 mm. Plicní i peritoneální ložiska byla dlouhodobě stacionární. Avšak v říjnu 2021 došlo k progresi peritoneálního postižení s největším ložiskem velikosti 63 × 31 mm (obr. 5D). Proto byla léčba ukončena a do třetí linie indikován trifluridin/tipiracil. Jde o perorální kombinovaný přípravek, kde vlastní protinádorovým léčivem je nukleosidový analog trifluridin, který je enzymaticky roz-

kládán thymidin fosforylázou, kterou inhibuje tipiracil. Ihned po podání prvního cyklu trifluridin/tipiracilu se objevila neutropenie grade 3, a proto byla dávka snížena na 30 mg/m². Následně došlo ke zmenšení velikosti plicních metastáz (maximální velikost do 8 mm), které byly viditelné pouze v pravém horním plicním laloku (obr. 5E). Peritoneální karcinomatóza byla stacionární s největším měřitelným meta ložiskem původně o velikosti 63 × 31 mm, které po osmi cyklech léčby dosahovalo 61 × 30 mm (obr. 5F). Pacient pokračuje bez další redukce dávky s podporou G-CSF, který se aplikuje 15. až 20. den každého terapeutického cyklu. Léčbu toleruje bez jakýchkoli obtíží při zachování vysoké kvality života. Po celou dobu je bez nutnosti paracentézy, ascites je přítomen pouze v minimálním množství. Efektivita léčby trifluridinem/tipiracilem je také dokumentovaná i na setrvalém poklesu hladin CEA, která je schématicky prezentována spolu s přehledem dosavadní léčby na obr. 6.

Diskuze

MUC2 a MUC5AC (a muciny obecně) jsou sekretované extracelulární glykoproteiny, které za normálních okolností tvoří ochrannou bariéru chránící zdravý střevní epitel. V případě mucinózního karcinomu mohou muciny bránit protinádorové imunitní reakci, podporovat nádorovou progresi a současně i znesnadňovat průnik terapeutik. Posledně zmíněná skutečnost by mohla vysvětlovat nižší popísanou citlivost mucinózního karcinomu na chemoterapii na bázi oxaliplatiny/irinotekanu (4) a horší prognózu s mediánem celkového přežití (mOS) u konvenčního KRK 17,9–23,4 měsíců oproti 8–14 měsíců u mucinózního KRK (5, 6). Chemorezistence mucinózního KRK je kromě fyzikální bariérové funkce mucinu podmíněna i zvýšenou expresí genů podílejících se na metabolismu chemoterapeutik, jako je thymidylát syntáza, glutathion S-transferáza nebo thymidin fosforyláza (7, 8). Náš pacient byl v první linii léčen chemoterapií v kombinaci s anti-EGFR cílenou léčbou po dobu šesti měsíců s navozením dlouhotrvající remise, což lze vysvětlit i menší iniciální nádorovou náloží. Nicméně *rechallange* stejným režimem byl po relativně krátké době ukončen pro progresi (přežití bez progresu PFS činilo 4,5 měsíce) v podobě metastatického postižení

Obr. 6. Schéma časové posloupnosti systémové léčby spolu s vývojem hladin karcinoembryonálního antigenu CEA (norma < 2,5 µg/l)



plic, které bylo nejspíše podmíněné selekcí rezistentních nádorových klonů. Další práce naznačují i na možnou rezistenci na cílenou terapii. Například u levostranných mucinózních karcinomů bez mutace v genech RAS/BRAF byla popsána nižší odpověď na anti-EGFR cílenou léčbu oproti bevacizumabu (PFS, 4 vs. 6,5 měsíce). Mezi možné příčiny, které byly u mucinózních karcinomů dány do souvislosti s anti-EGFR rezistencí, patřily amplifikace genu ERBB2, KRAS nebo mutace v genech PIK3CA a MAP2K1 (9). Ve druhé linii bylo onemocnění po dobu čtrnácti měsíců kontrolováno pokračující chemoterapií v kombinaci s anti-VEGF cílenou léčbou, což by mohlo ukazovat na dobrou citlivost mucinózního adenokarcinomu na antiangiogenní terapii. To je v souladu s publikovanými výsledky studií, které porovnávaly efektivitu kombinačních režimů v první linii a ukázaly, že u mucinózního KRK je kombinace chemoterapeutického režimu FOLFIRI s bevacizumabem účinnější než režimy s cetuximabem (mOS, 30 vs. 26,3 měsíce) a to bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru (10). Trifluridin/tipiracil prokázal svoji účinnost ve třetí linii systémové terapie při zachování kvality života pacientů (11) a jeví se jako vhodnější než regorafenib (12), ale nebyl dosud systematicky testován u mucinózního subtypu KRK. V registrační studii RECURSE,

která prokázala jeho efektivitu s kontrolou onemocnění u 44 % pacientů a objektivní odpovědi u 1,6 % pacientů s chemorezistentním KRK, kdy mOS pacientů léčených trifluridin/tipiracilem byl 7,1 měsíce oproti 5,3 měsíců v případě placebo, nebyla morfologie kolorektálního adenokarcinomu hodnocena (3). Náš pacient je v současné době léčen trifluridin/tipiracilem již desátým měsícem bez progresu onemocnění. Publikovaná jsou pouze ojedinělá kazuistická sdělení ukazující na možnou efektivitu trifluridin/tipiracilu u mucinózního adenokarcinomu. Hirano a kolegové popsali dobrou dlouhodobou účinnost kombinace trifluridin/tipiracilu spolu s bevacizumabem u high-grade mucinózního KRK prezentující se pod obrazem pseudomyxomu peritonea (13). Léčba trifluridin/tipiracilem probíhá s výbornou tolerancí a jediným nežádoucím efektem byl výskyt neutropenie grade 3 již po prvním léčebném cyklu, která vedla k redukcí dávky a od šestého cyklu je předcházena podáváním G-CSF růstových faktorů. Výskyt neutropenie při terapii trifluridin/tipiracilem je považován za potenciální prediktivní ukazatel léčebné odpovědi. Neutropenie G3–4 se v RECURSE studii vyskytla u 38 % pacientů (14 % po 1. cyklu, 16 % po 2. cyklu a 8 % po ≥ 3. cyklu) a korelovala s delším mOS a PFS oproti pacientům bez výskytu neutropenie (3). Prediktivním

významem časného výskytu neutropenie při terapii trifluridin/tipiracilem se zabývala práce autorů Yoshino a kolektiv (14), kteří analyzovali výskyt neutropenie po 1. a 2. cyklu a zjistili, že časný výskyt neutropenie jakéhokoli stupně byl spojen se signifikantně delším PFS (3,5 vs. 1,8 měsíce) i mOS (9,3 vs. 4,4 měsíce) oproti pacientům bez neutropenie.

Závěr

Mucinózní adenokarcinom představuje specifický histologický podtyp KRK s odlišnostmi v histologickém obraze podmíněné zvýšenou sekrecí zejména glykoproteinu MUC2, jiným spektrem genomových a epigenetických změn, což se odráží v odlišném klinickém chování, zvýšené rezistenci na stávající chemoterapii

a většinou i v horší prognóze. Optimální léčebný postup pro tuto histologickou variantu KRK nebyl dosud stanoven. Prezentovaná kazuistika ukazuje na velmi dobrou léčebnou odpověď na trifluridin/tipiracil ve třetí linii spolu s potvrzením časného výskytu neutropenie, zejména grade 3 a více, jakožto potenciálního prediktivního markeru léčebné odpovědi.

LITERATURA

1. Pehalova L, Krejci D, Snajdrova L, Dusek L. Cancer incidence trends in the Czech Republic. *Cancer Epidemiol.* 2021;74:101975.
2. Reynolds IS, Furney SJ, Kay EW, et al. Meta-analysis of the molecular associations of mucinous colorectal cancer. *Br J Surg.* 2019;106(6):682-691.
3. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909-1919.
4. Catalano V, Loupakis F, Graziano F, et al. Mucinous histology predicts for poor response rate and overall survival of patients with colorectal cancer and treated with first-line oxaliplatin- and/or irinotecan-based chemotherapy. *Br J Cancer.* 2009;100(6):881-887.
5. Hugen N, Brown G, Glynn-Jones R, et al. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(6):361-369.
6. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Commun (Lond).* 2019;39(1):13.
7. Reynolds IS, O'Connell E, Fichtner M, et al. Mucinous adenocarcinoma is a pharmacogenomically distinct subtype of colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):524-532.
8. O'Connell E, Reynolds IS, McNamara DA, et al. Resistance to Cell Death in Mucinous Colorectal Cancer-A Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1389.
9. Wang C, Sandhu J, Fakih M. Mucinous Histology Is Associated with Resistance to Anti-EGFR Therapy in Patients with Left-Sided RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2022;27(2):104-109.
10. Zhou YW, Long YX, Chen Y, et al. First-line therapy of bevacizumab plus chemotherapy versus cetuximab plus chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with mucinous adenocarcinoma or mucinous component. *Cancer Med.* 2021;10(10):3388-3402.
11. Weiss L, Karthaus M, Riera-Knorrenschild J, et al. TALLISUR study group. Efficacy, safety and quality-of-life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: results of the TALLISUR trial. *ESMO Open.* 2022;7(1):100391.
12. Hsieh MC, Rau KM, Lin SE, et al. An Observational Study of Trifluridine/Tipiracil-Containing Regimen Versus Regorafenib-Containing Regimen in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:867546.
13. Hirano S, Gohda Y, Miyazaki H, et al. A case of pseudomyxoma peritonei successfully treated with trifluridine/tipiracil (TAS-102) and bevacizumab after palliative debulking surgery. *Chin Clin Oncol.* 2021;10(3):29.
14. Yoshino T, Cleary JM, Van Cutsem E, et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECURSE and J003 trials. *Ann Oncol.* 2020;31(1):88-95.