

Léčba trifluridin/tipiracilem ve III. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu u pacientky s projevy toxicity při předchozí systémové léčbě

Eva Čmuchařová

Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Následující kazuistika potvrzuje účinnost a dobrou snášenlivost trifluridin/tipiracilu u předléčené pacientky s mCRC, která špatně tolerovala předchozí systémovou léčbu.

Klíčová slova: trifluridin/tipiracil, metastazující kolorektální karcinom, chemoterapie.

Treatment with trifluridine/tipiracil in the third line of treatment for metastatic colorectal carcinoma in a patient with symptoms of toxicity during previous systemic treatment

The following case report confirms the efficacy and good tolerability of trifluridine/tipiracil in a pretreated patient with mCRC who poorly tolerated previous systemic treatment.

Key words: trifluridine/tipiracil, metastatic colorectal carcinoma, chemotherapy.

Úvod

I když incidence kolorektálního karcinomu v poslední době mírně klesá, je stále jednou z nejčastějších malignit (1). Medián celkového přežití u pacientů s neresekovatelným metastatickým onemocněním je 30–40 měsíců při postižení levého kolon a 11–18 měsíců u pravého kolon (2, 3). I přes pokroky v léčbě, jako jsou možnosti kombinace chemoterapie, imunoterapie, cílené léčby, chirurgie, radioterapie, radiointervenčních metod, je IV. klinické stadium víceméně inkurabilní onemocnění. Pro kvalifikované rozhodnutí o typu cílené léčby pokročilého metastatického kolorektálního karcinomu je nutné stanovení molekulárně-genetické charakteristiky nádoru – stav mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair), mutační stav onkogenů RAS (KRAS, NRAS) a BRAF a event.

HER-2 status. Tato informace umožní plánovat dopředu léčbu ve více liniích (4). V léčbě metastatického kolorektálního karcinomu je možno použít několik chemoterapeutických schémat. Základem zůstává chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů buď v monoterapii, nebo v kombinaci s oxaliplatinou, irinotekanem, či triplet. Kombinované režimy prokázaly lepší účinnost za cenu zvýšené toxicity. K léčbě karcinomu s MSI-high, resp. dMMR je v první linii hrazen pembrolizumab. Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem je indikován u těchto pacientů předléčených kombinovanou chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů. Pacienti s mutací v genu V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou terapii zahrnující oxaliplatinu, mohou být léčeni enkorafenibem v kombinaci s cetuximabem. U pacientů, kteří byli dříve léčeni standardními režimy

chemoterapie, anti-VEGF a anti-EGFR léčbou, ev. u pacientů, kteří nejsou vhodní pro tyto dostupné terapie, nebo nesplňují podmínky k léčbě imunoterapií, lze použít regorafenib (Stivarga) nebo trifluridin/tipiracil (Lonsurf) v monoterapii. U části pacientů tak zůstává Lonsurf (Stivarga) jedinou možnou léčbou po fluoropyrimidinech, oxaliplatině a irinoteranu. Přípravek Lonsurf obsahuje antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu, trifluridin a inhibitor thymidin-fosforylázy (TPáza), tipiracil-hydrochlorid. Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Lonsurf byla hodnocena v mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii III. fáze (RECOURSE) u pacientů s dříve léčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS) a sekundár-

ními cílovými parametry účinnosti byly přežití bez progresu (PFS), celkový výskyt odpovědí (ORR) a četnost kontroly onemocnění (DCR). Lonsurf snižuje riziko úmrtí o 31 % oproti placebu a riziko progresu onemocnění o 52 % ve srovnání s placebem. Přínos byl pozorován u všech podskupin pacientů bez ohledu na mutaci KRAS, refrakternost k 5-fluorouracilu v předchozích liniích (5), trifluridin/tipiracil tak představuje další možnost léčby pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem ve 3. a vyšší linii. Následující kazuistika potvrzuje účinnost a dobrou snášenlivost kombinace trifluridin/tipiracil u předléčené pacientky s mCRC, s intolerancí na předchozí použitou systémovou léčbu.

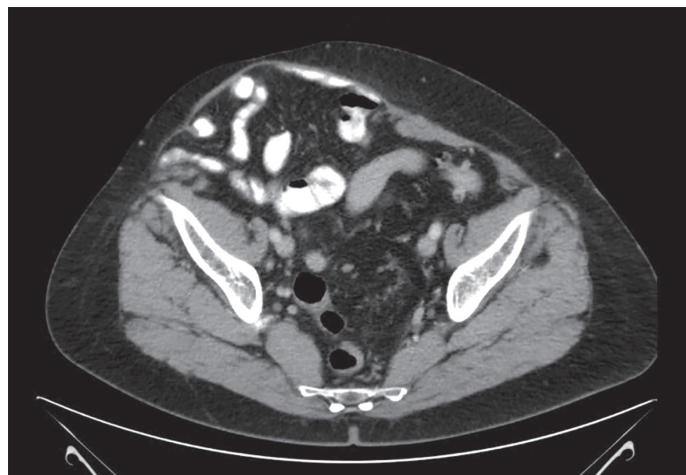
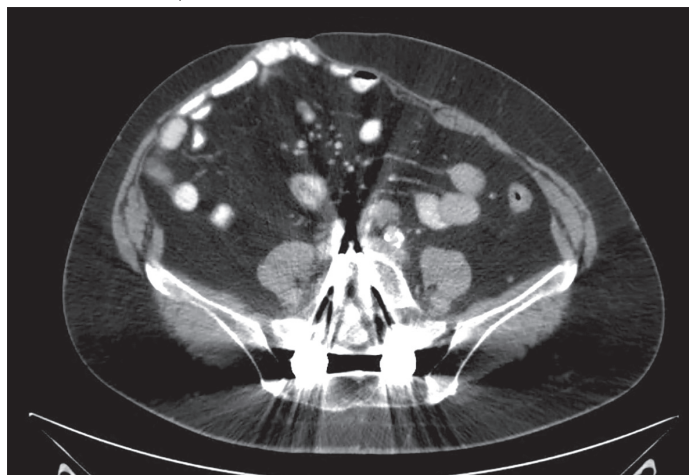
Popis případu

Pacientce, ročník 1950, byla v polovině června 2014 provedena na chirurgické klinice Masarykovy Nemocnice v Ústí nad Labem pravostranná hemikolektomie pro peritonitidu při perforujícím tumoru ascendentu.

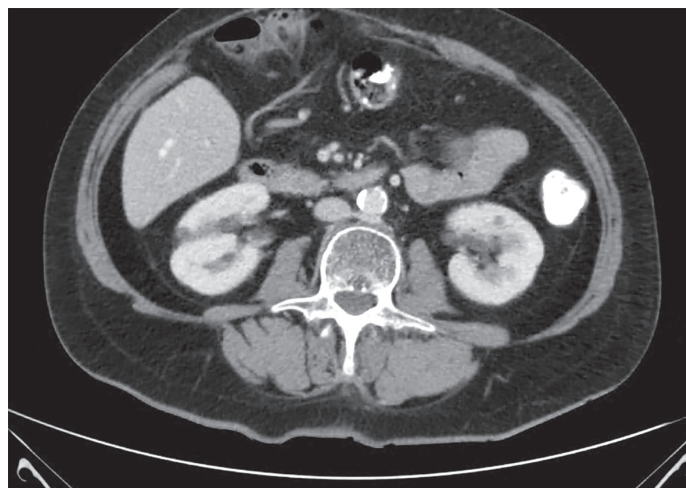
Pacientka bez významnějších komorbidit, kuřáčka, rodinná anamnéza stran onkologického onemocnění negativní. Jednalo se o invazivní středně až nízké diferencovaný adenokarcinom tlustého střeva velikosti 5 × 4 × 0,8 cm prorůstající do subserózního vaziva, nedosahující k seróznímu povrchu preparátu, tumor nepřesahoval resekční okraje a metastazoval do 1 ze 35 vyšetřených spádových lymfatických uzlin 8/140/3 G2-3. Pooperační průběh byl komplikován nehojícím se defektem v jizvě po laparotomii, pacientka byla ošetřována v ambulanci chronických ran. I přes nezhojený defekt byla pro přítomnost rizikových faktorů indikována adjuvantní chemoterapie. V rámci adjuvantní léčby absolvovala na našem pracovišti od srpna 2014 do ledna 2015 chemoterapii režimem FOLFOX. Podáno celkem 11 cyklů. V průběhu této léčby bylo nutné z důvodu hematologické toxicity a projevů

neuropatie grade 2–3, redukovat dávku cytostatik, podávat růstové faktory a nakonec byla léčba pro reakci na oxaliplatinu ukončena. Následovala dispensární péče cestou všeobecné ambulance a dále ošetřována v ambulanci chronických ran pro nezhojený defekt v jizvě po laparotomii do roku 2017. Na kontrolním CT vyšetření v srpnu 2017 prokázána generalizace do lymfatických uzlin a mezenterální metastázy v pánvi. Volba léčby 1. linie závisí na biologických charakteristikách tumoru, klinickém stavu, komorbiditách a preferencích pacienta. Bylo doplněno molekulárně genetické vyšetření – se záchytem BRAF mutace, RAS wild type. MMR/MSI status a HER/neu v této době vyšetřeny nebyly. V září 2017 zahájena I. linie paliativní chemoterapie režimem FOLFIRI (kombinace enkorafenib s cetuximabem u BRAF mutace ještě nebyla hrazena, bevacizumab byl pro nezhojený defekt v jizvě kontraindikován, panitumumab ponechán

Obr. 1 a 2. CT listopad 2021



Obr. 3 a 4. CT z října 2022



INZERCE

event. do II. linie jako monoterapie). Týden po podání 1. série byla cestou emergency přijata na chirurgické oddělení pro bolesti břicha, nevolnost, průjmy. Nasazena antibiotika, upraven minerálový rozvrat. Laboratorně postupný pokles zánětlivých parametrů, postupná realimentace pacientky. Pro výraznou GIT intoleranci irinotecanu pokračovala režimem FU-FA de Gramont. Do března 2018 podáno celkem 12 cyklů. Na kontrolním CT vyšetření v březnu 2018 dosaženo stabilizace nálezů, léčbu však bylo nutné pro zhoršující se status performance, prohlubující GIT toxicitu (průjmy, minerálový rozvrat) a hematologickou toxicitu G2-3 ukončit. Zavedena podpůrná péče v nutriční ambulanci. Dále byla sledována všeobecnou ambulancí, zůstávají neuropatie po předchozí léčbě. CT vyšetření v průběhu let 2019 a 2020 byla se stabilním nálezem bez známek progresu maligního procesu. V listopadu 2020 zjištěna progres v lymfatických uzlinách při bifurkaci a ilickém svazku vpravo. V témže měsíci zahájena paliativní léčba II. linie – anti-EGFR. U pacientky preferována léčba panitumumabem před cetuximabem pro nižší riziko infuzních reakcí. Protože byly předchozí léčebné linie s fluoropyrimidiny provázeny GIT toxicitou, nebyla zvažována kombinovaná léčba, pouze monoterapie. I tato linie paliativní léčby byla provázena výraznou toxicitou, a to kožní a slizniční G2-3. Bylo nutné léčbu opakovaně přerušovat, prodlužovat interval, redukovat dávku, podávat antibiotika a kor-

tikoidy. Na CT v lednu 2021 dosaženo parciální regrese dvou metastatických LU v malé pánvi. Nově ale bylo patrné drobné denzní ložisko ve středním segmentu pravé ledviny. Vysloveno podezření na metastázu, dif. dg. duplicitní tumor ledviny. Následné vyšetření ledvin magnetickou rezonancí podezření vyvrátilo. Jednalo se o cystu. Pokračovala v terapii panitumumabem do listopadu 2021 kdy došlo k progresi v lymfatických uzlinách před bifurkací aorty a při ilickém svazku vpravo, proti vstupnímu CT byla velikost téměř dvojnásobná. Léčba panitumumabem ukončena, celkem bylo podáno 19 cyklů. Při narůstajících projevech toxicity léčby docházelo k postupnému zhoršování celkového stavu a kvality života pacientky. Další postup bylo nutné, s ohledem na přání pacientky, pečlivě zvážit. Navržena III. linie paliativní léčby versus BSC. Pacientka preferovala systémovou léčbu. Pro zhoršenou hybnost v důsledku projevů neuropatie si nepřála dojíždět na vzdálenější pracoviště, nemohla tak být zařazena do klinické studie. V této linii paliativní léčby byly hrazeny trifluridine/tipiracil a regorafenib. Dle zkušeností z našeho pracoviště je trifluridine/tipiracil lépe tolerován. Třetí linii paliativní léčby Lonsurfem tedy pacientka zahájila v listopadu 2021. Pro předléčenost a předchozí toxicitu v mírné redukci dávky. Léčba je výborně tolerována, další změny nebyly nutné. Na kontrolním CT vyšetření v dubnu 2022 uzlina v bifurkaci aorty kompletně regredovala, parailicky vpravo byl nález sta-

cionární. Vyšetření v říjnu 2022 prokázalo kompletní remisi onemocnění. Poslední přešetření proběhlo v dubnu 2023 – na CT trvá kompletní remise onemocnění. Kromě neuropatií, které přetrvávají po předchozí léčbě, je pacientka bez obtíží, v léčbě pokračuje, zatím podáno 18 cyklů.

Diskuze

Cílem paliativní léčby je prodloužení přežití pacienta se zachováním co nejlepší kvality života. S tímto záměrem byla volena i léčba u této „křehké“ pacientky. Protože byly kombinované chemoterapeutické režimy (FOLFOX/FOLFIRI) provázeny toxicitou, nebylo indikováno přidání fluoropyrimidinů k anti-EGFR léčbě. Při rozhodování, zda, vzhledem k výrazné intoleranci předchozích léčebných linií s výrazným zhoršením PS, zahájit při další progresi onemocnění systémovou léčbu nebo volit nejlepší léčbu podpůrnou, jsme se řídili přáním pacientky. Pacientka preferovala aktivní přístup. Léčba III. linie zahájena v redukované dávce, lékem s lepší tolerancí. Tato volba se s odstupem jeví jako správná.

Závěr

V rámci III. linie paliativní léčby dosaženo dlouhodobé kompletní remise. Léčba dosud trvá 18 měsíců, je výborně tolerována bez projevů toxicity, bez nutnosti redukce dávky nebo přerušování léčby, se zachováním dobré kvality života pacientky. Celkem žije pacientka s generalizovaným kolorektálním karcinomem 6 let, nyní je v dobré kondici, stále aktivní.

LITERATURA

1. Available from: <https://www.svod.cz/...C21>.
2. 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.
3. 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.
4. Available from: <https://www.linkos.cz/...re- -knihy/26-4-zhoubny-novotvar-kolorekta-c18-20/>.
5. 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.