

# Dosažení kompletní remise při kombinaci FOLFIRI + aflibercept (Zaltrap®) u pacientky s karcinodem kolon a s generalizací do jater a plic

**Marián Liberko, Renata Soumarová**

Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Kazuistika popisuje případ pacientky s generalizovaným kolorektálním karcinodem do jater a plic. U pacientky byla po dvou letech od zahájení paliativní systémové onkologické terapie dosažena kompletní remise jaterních a plicních metastáz při druhé linii paliativní systémové léčby FOLFIRI + aflibercept.

**Klíčová slova:** kolorektální karcinom, jaterní metastázy, plicní metastázy, paliativní chemoterapie, kompletní remise.

## Complete remission during FOLFIRI + aflibercept (Zaltrap) treatment in patient with liver and lung metastasis from colorectal cancer

Case report describes a case of patient with metastatic colorectal carcinoma, presenting with liver and lung metastases. Complete remission of liver and lung metastases was achieved with use of 2<sup>nd</sup> line palliative systemic treatment (FOLFIRI + aflibercept) two years from initiation of palliative treatment.

**Key words:** colorectal carcinoma, liver metastases, lung metastases, palliative chemotherapy, complete remission.

## Úvod

Metastatický kolorektální karcinom je nevyčísitelné onemocnění. Vzhledem k pokrokům v chemoterapii, cílené terapii a multidisciplinárnímu přístupu se přežívání těchto pacientů však významně zlepšuje. Účinná první linie chemoterapie je zásadní pro dosažení co nejlepší odpovědi a měla by být zvolena po zhodnocení jak klinických, tak biologických charakteristik onemocnění. Zcela nutná pro volbu režimu je znalost mutačního stavu RAS a BRAF.

U pacientů s nemutovaným RAS a BRAF je lékem volby chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR v 1. linii metastatického onemocnění s mírnou preferencí u levostranných nádorů. Kombinace s anti-EGFR terapií poskytuje vyšší a rychlejší míru odpovědi metastáz na terapii bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru a tím i možnost sekundárních resekcí. Po progresi na

1. linii s anti-EGFR preparáty při celkově dobrém klinickém stavu pacienta je možností pokračování anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept).

V případě mutovaného RAS a nemutovaného BRAF jsou jedinou možností cílené terapie anti-VEGF preparáty (bevacizumab). Při progresi lze pokračovat ve stejném anti-VEGF (bevacizumab) preparátu, nebo lze indikovat jiný preparát ze skupiny anti-VEGF (aflibercept).

V případě mutovaného BRAF bez ohledu na přítomnost, resp. nepřítomnost mutací RAS, je preferována kombinace FOLFOXIRI + anti-VEGF v první linii pro pacienty ve velmi dobrém stavu, zejména když je cílem cytoredukce. Možností je i dublet chemoterapie + anti-VEGF v první linii léčby pro pacienty v horším celkovém stavu. Při progresi na první linii je v podstatě jedinou možností je pokračování v anti-VEGF terapii (bevacizumab, aflibercept) s jiným cytostatikem.

Anti-EGFR preparáty u této skupiny (mutace BRAF) pacientů mají minimální účinnost.

Bez ohledu na mutační stav RAS a BRAF je po progresi na dvou liniích systémové chemoterapie možností buď tipiracil/trifluridin, nebo regorafenib ve třetí linii léčby.

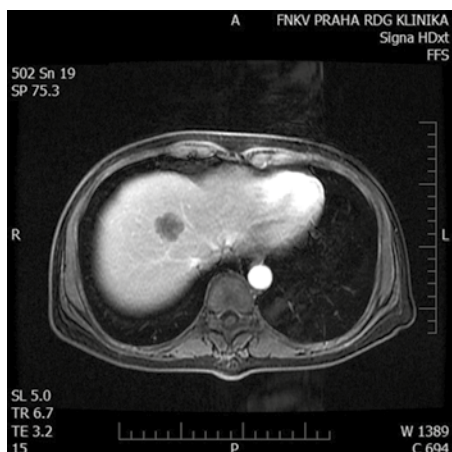
## Kazuistika

Pacientka (\*1968) byla na přelomu jara a léta 2017 vyšetřována pro hypochromní mikrocytární anémii a intermitentní dyspeptické potíže. Při kolonoskopii byl verifikován exulcerovaný adenokarcinom lienální flexury. Výkonostní stav pacientky odpovídal PS 0 WHO. Pacientka prodělala v dětství virovou meningitidu bez následného neurologického deficitu, appendektomii v 10 letech, v adolescenci infekční mononukleózu a opakované pneumonie. Byla léčena pro hypertenzi, chronický vertebrogenní algický syndrom.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marián Liberko, marian.liberko@fnkv.cz  
Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(5): 237–242  
Článek přijat redakcí: 29. 8. 2019  
Článek přijat k publikaci: 17. 9. 2019

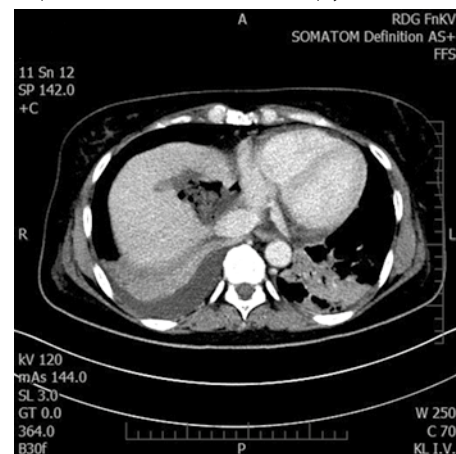
**Obr. 1.** Primární nádor v oblasti hepatální flexury a metastáza jater v S8**Obr. 2a.** Jaterní metastáza v S8 před zahájením systémové terapie**Obr. 2b.** Parciální regrese ložiska v S8 (původně 24 × 23 mm, nyní 15 × 14 mm) po 6 cyklech mFOLFOX6 + Avastin

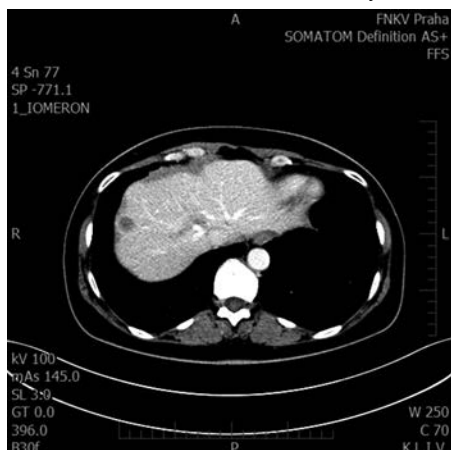
V anamnéze pacientka dále udávala recidivující distorze kotníku, myom děložní. V dubnu 2016 pacientka prodělala transitorní ischemickou ataku (TIA). Dle doplněné MRI bylo diagnostikováno variantní cévní zásobením mozku s čet-

nými hypopláziemi a variantními zakončeními či chyběním některých úseků cév. ECHO bylo bez průkazu patologie. Užívala Godasal, Tritace combi, Indap a Helicid. Pacientka byla nekuřačka, alkohol pouze příležitostně. Pracovala jako učitelka v mateřské škole a bydlela s partnerem.

Před plánovanou operací bylo doplněno stagingové CT s nálezem velkého objemného, až polypově konturovaného útvaru v lienální flexuře tračnicku velikosti 5 cm příčně a až 9 cm kraniokaudálně (obrázek 1). V centrální části segmentu S8 jater bylo přítomné nepravidelně okrouhlé hypodenzní, ne však cystické ložisko o průměru 20 mm s lehce nepravidelnými konturami – v.s. metastatické ložisko. Laboratoř byla bez pozoruhodností, markery byly negativní. V srpnu 2018 byla pacientka operována. Vzhledem k peroperačnímu nálezu prorůstání tumoru do kaudy pankreatu, zasahujícímu Gerotovou fascii a hilus sleziny byla provedena multiorgánová resekce en bloc – distální pankreatektomie, splenektomie, resekce levostranného kolon s transversosigmoideální anastomózou end to end. Dále byla peroperačně v játrech parenchymatózně potvrzena v S8 rezistence cca 3 × 3 cm – v.s. metastáza. Definitivní histologie prokázala dobře až středně diferencovaný adenokarcinom tlustého střeva v oblasti lienálního ohbí, s prorůstáním do okolní perikolické a retroperitoneální tukové tkáně, s plošnou fibrózní adhezí ke kaudě pankreatu, avšak bez prorůstání nádoru do pankreatické tkáně. Serózní povrchy i okraje resekátu byly bez nádoru, slezina byla bez nádoru. Bylo vyšetřeno 38 uzlin, všechny bez nádoru. Hodnoceno jako pT3pN0(0/38) G2, R0. Vzhledem k přítomné jaterní metastáze bylo doplněno molekulárně biologické vyšetření Ras, které prokazuje mutaci. Krátce po operaci (6. pooperační den) došlo k vzestupu teplot, bolesti břicha, vzestupu amyláz a lipáz v drénech. Bylo provedeno CT, které prokázalo kolekci tekutiny v místě resekované kaudy pankreatu. Pacientka byla indikována k operační revizi a byla provedena drenáž kolekce. I po revizi trvala elevace zánětlivých parametrů a aktivita pankreatických enzymů v drénech. Proto bylo provedeno ERCP se zavedením stentu do ductus Wirsungi. Pacientka byla propuštěna s drénem a kontrolovanou pankreatickou pištělí. Sekrece z drénu postupně ustávala a drén byl odstraněn. Dle domluvy multidisciplinárního týmu byla před zvažováním výkonem na játrech doplněna

magnetická rezonance jater, která potvrdila metastázu v S8 velikosti 25 mm (obrázek 2a). Dále ale prokázala metastázu v S5 velikosti 6 mm. Další dvě suspektní ložiska byly v S7 velikosti 10×16 mm a 10×4 mm. Vzhledem k vícečetnému metastatickému procesu jater byla u pacientky zahájena systémová terapie mFOLFOX6 + bevacizumab (Avastin®) s cílem downsizingu před plánovanou metastazektomií. Při zahajování terapie byla pacientka v PS 0 WHO, vážila 48 kg. Tolerance systémové léčby byla uspokojivá, s minimální gastrointestinální toxicitou, prakticky bez parestézií při oxaliplatině. Po 4. aplikaci chemioterapie, ale došlo ke zvýšení tlaku (při domácím měření TK 180/125 mmHg) a klinické symptomatologii ve smyslu bolesti hlavy, nauzey, vertiga. Byla zahájena antihypertenzní medicína kombinací Tritace combi a Indap s rychlou úpravou k normálním hodnotám tlaku. Celkem bylo aplikováno 6 cyklů mFOLFOX6 + Avastin před plánovaným kontrolním MRI. Kontrolní MRI začátkem ledna 2018 prokázalo parciální regresi ložiska v S8 (původně 24 × 23 mm, nyní 15 × 14 mm) (obrázek 2b) a ložiska v S5 (původně 6 mm, nyní 2 mm). Obě minule popisovaná naznačená ložiska v S7 byla v regresii – suspektní meta. Pacientka byla indikována k metastazektomii jaterních ložisek. Z provozních a technických důvodů, byl ale výkon proveden až začátkem dubna 2018. Dle peroperačního ultrazvuku byl nález solitárního ložiska v S8 intraparenchymatózně, v blízkosti větvení střední jaterní žíly. Pod UZ kontrolou byla zavedena jehla a provedena RFA ložiska v S8. Šestý pooperační den dochází ke zhoršení stavu, bolesti břicha, dušnosti, elevaci zánětlivých parametrů. Provedené CT břicha prokázalo nekrózu jater se suspektním

**Obr. 4.** Nekrotické ložisko jater po RFA S8 jater se suspektním infektem, bublinkami plynu

**Obr. 5a.** Nové metastatické ložisko v S8 jater**Obr. 5b.** Kompletní remise ložiska v S8 jater při FOLFIRI + Zaltrap a dále monoterapii Zaltrap

infektem, bublinkami plynu (obrázek 4). Dále byla přítomná AV fistula mezi a. a v. hepatica l.dx., která byla embolizována pod CT kontrolou s efektem. Těžký zánětlivý stav byl přeléčen dlouhodobou ATB terapií. Po dimisi ale za 3 dny opět došlo k hospitalizaci na chirurgické klinice pro septický stav. Provedené CT prokázalo ložisko v S8 s podílem plynu; řešeno konzervativně i.v. ATB terapií a ve druhé době byl proveden pokus o zavedení pigtailu pod CT kontrolou. CT navigovaná drenáž se pro nepříznivé uložení ložiska ale nezdařila a od výkonu bylo ustoupeno vzhledem k riziku empyému. Pacientka byla na konzervativní terapii zlepšena a propuštěna do domácího prostředí. Kontrolní MRI jater, které bylo provedeno v červnu 2018, prokázalo v S4/8 stav po RFA komplikované abscesem – zóna patologického signálu o velikosti cca 63 x 33 mm – nález byl podezřelý z rezidua abscesu. Kromě toho bylo patrné nové metastatické ložisko laterálně v S8 o velikosti cca 8 mm. Vzhledem k tomuto nálezu bylo doplněno i CT hrudníku, břicha a pánve, které potvrdilo ložisko v S8 ja-

ter (velikosti 14 mm) – (obrázek 5a) a současně byla nově diagnostikována solitární metastáza levé plíce v S3/4 velikosti 8 mm – (obrázek 6a). I přes četné chirurgické komplikace po ošetření jater byla pacientka stále v PS 0 WHO. Byla indikována 2. linie paliativní systémové terapie: FOLFIRI + Zaltrap, která byla zahájena v srpnu 2018. Tolerance systémové léčby byla opět velmi dobrá. Přítomné byly pouze mírné dyspepsie, výjimečně průjmovitá stolice po aplikaci irinotekanu. V průběhu terapie byla pacientka váhově stabilní s tendencí k mírnému vzestupu hmotnosti. Rovněž tlakově byla pacientka na zavedené antihypertenzní medikaci stabilní, bez nutnosti její další úpravy. Kontrolní vyšetření moči při Zaltrapu bylo opakovaně bez nálezu proteinurie. Při re-stagingu při FOLFIRI + Zaltrap v prosinci 2018 byla přítomná regrese velikosti solitární metastázy levé plíce a rovněž regrese solitární meta S8 jater. Chirurgický výkon ale vzhledem k opakovaným závažným pooperačním komplikacím zvažován nebyl. Lokální ošetření pomocí radiofrekvenční ablace vzhledem k riziku pneumotoraxu po domluvě s pacientkou také provedeno nebylo. Pacientka zvolila pokračování v kombinaci FOLFIRI + Zaltrap. Celkem bylo u pacientky aplikováno 14 cyklů FOLFIRI + Zaltrap bez nutnosti odkladu, redukce dávek z důvodu toxicity. Od 15. cyklu na přání pacientky dále bylo pokračováno pouze v monoterapii Zaltrajem. Na zatím posledním CT vyšetření byla při udržovací monoterapii Zaltrajem dosažena kompletní remise – ložisko S8 jater zcela vymizelo (obr. č. 5b). Ložisko S3/4 plic bylo pouze s jizevnatými změnami (obrázek 6b). I přes dosažení kompletní remise pacientka t.č. pokračuje v monoterapii Zaltrajem. V srpnu 2019 byla aplikována celkem 23. dávka Zaltrapu bez projevů toxicity. Další přešetření je v plánu za 3 měsíce a při opakovaném nálezu kompletní remise je možné ukončit terapii. Při progresi v budoucnu lze tak znovu uvažovat o opětovném nasazení FOLFIRI + Zaltrap dle platné domluvy ČOS s plátcí péče.

## Diskuze

Kombinace FOLFIRI + Zaltrap představuje režim volby 2. linie léčby mCRC indikovaný po progresi na chemoterapeutickém režimu obsahujícím oxaliplatinu pro pacienty ve výkonnostním stavu PS 0–1 WHO. Kombinace FOLFIRI + Zaltrap prokázala statisticky signi-

**Obr. 6a.** Solitární plicní metastáza S3/4 l.sin.**Obr. 6b.** Kompletní remise ložiska v S3/4 l.sin. při FOLFIRI + Zaltrap a dále monoterapii Zaltrap

fikantní prodloužení přežívání bez progresu (PFS) a celkového přežívání (OS) v randomizované studii fáze III VELOUR (1). Benefit přidání Zaltrapu k FOLFIRI na PFS a OS byl zachován bez ohledu na předléčení pacienta anti-VEGF (bevacizumab) terapií v 1. linii mCRC (2). Nicméně ve studii VELOUR žádný z 612 pacientů randomizovaných do experimentálního ramene nedosáhl kompletní remise onemocnění (CR). Parciální odpověď (PR) dosáhlo 19,8% pacientů a stabilizace onemocnění (SD) 65,9% pacientů (1). Dosažení CR při terapii FOLFIRI + Zaltrap ve 2. linii léčby je spíše vzácností. Ojedinelé případy dokumentují pouze kazuisťická sdělení (3, 4, 5).

V současné době neexistuje jasný prediktivní marker, který by pomohl identifikovat pacienty, kteří budou nejvíce profitovat z přidání Zaltrapu. Určitou informaci poskytuje podskupinová analýza studie VELOUR, která identifikovala podskupinu pacientů v PS 0 WHO bez ohledu na počet metastatických ložisek a podskupinu pacientů v PS 1 WHO s méně než 2 metastatickými ložisky



jako skupinu, která má největší benefit z přidání Zaltrapu na PFS a OS. Na druhou stranu v této subanalýze, pacienti v PS 2 WHO bez ohledu na počet metastatických ložisek a pacienti v PS 1 WHO s více než 2 metastatickými ložisky neměli žádný benefit z přidání Zaltrapu (6).

Možným prediktivním biomarkerem senzitivity vůči Zaltrapu může být VEGFR2, elevace kterého byla popsána jako jedna z možností vzniku rezistence na bevacizumab (7) a současně jako marker lepší odpovědi na terapii Zaltrapem. Další potenciální prediktivní biomarker účinnosti

Zaltrapu může být galectin-1 (8). Dále analýza biomarkerů ze studie VELOUR identifikovala potenciální prognostické a prediktivní markery. Tři z nich přímo ve vztahu k mechanismu účinku Zaltrapu: VEGF-A a VEGF-R2/-R3. Dále pak IL-8, MIF a surfactant protein D, které mají vztah k zánetu, byly identifikovány jako další potenciální prediktivní markery. Nicméně je potřeba dalšího výzkumu v této oblasti s cílem identifikace biomarkerů, které by byly použitelné v běžné klinické praxi a pomohly selektovat skupinu pacientů s největším přínosem anti-VEGF terapie.

## Závěr

Kazuistika popisuje případ mladé pacientky s primárně generalizovaným kolorektálním karcinodem do jater s četnými pooperačními komplikacemi jak po operaci primárního nádoru, tak po výkonu na játrech. Zároveň kazuistika ukazuje dobrou odpověď na systémovou chemoterapii s anti-VEGF preparáty. Při léčbě 2. linie FOLFIRI + Zaltrap a následně monoterapii Zaltrapem u pacientky dochází k dosažení kompletní remise po 2 letech onkologické léčby.

## LITERATURA

1. Van Cutsem, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28): 3499–3506.
2. Tabernero, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer.* 2014; 50(2): 320–331.
3. De Devitiis, et al. Late complete response after long remission from treatment with FOLFIRI-aflibercept for metasta-

- tic colorectal cancer after progression to FOLFOX-bevacizumab. *Recenti Prog Med.* 2015; 106(8): e407–13
4. Amrane, et al. Complete Metabolic Response Assessed by FDG PET/CT to FOLFIRI-Aflibercept in Second-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Nucl Med.* 2019; 44(7): 578–579.
5. Kim, et al. Complete Response to Aflibercept-FOLFIRI in One Patient With Colorectal Cancer Refractory to Bevacizumab-FOLFOX: A Possible Autocrine Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2-Related Mechanism. *Clin Colorectal Cancer.* 2016; 15(4): e229–e234
6. Chau, et al. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic

- groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer.* 2014; 14: 605.
7. Wedam SB, Low JA, Yang SX, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 769–77.
8. Stanley P. Galectin-1 pulls the strings on VEGFR2. *Cell* 2014; 156: 625–626.
9. Sims et al. Potential predictive and prognostic biomarkers identified in baseline plasma samples from the VELOUR trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(Suppl. 15): e14536–e14536.