

Reprint

4
2024

**Trifluridin/tipiracil a dlouhodobá
kontrola onemocnění u mladého
pacienta s metastatickým kolorektálním
karcinomem – kazuistika**
MUDr. Marián Liberko
prof. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA

Trifluridin/tipiracil a dlouhodobá kontrola onemocnění u mladého pacienta s metastatickým kolorektálním karcinomem

MUDr. Marián Liberko | prof. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA Onkologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Souhrn: Kazuistika popisuje případ mladého pacienta s mCRC, kdy opakovaný relaps onemocnění byl ošetřen metastazektomií v kombinaci s krátkým kurzem systémové terapie. Neresekabilní relaps je dlouhodobě stabilizován trifluridin/tipiracilem.

Klíčová slova: mCRC, metastatický kolorektální karcinom, metastazektomie, systémová terapie, trifluridin/tipiracil

Pacient, narozen v roce 1973, byl v průběhu února 2018 vyšetřován pro enteragii, kde byl dle kolonoskopie verifikován karcinom sigmatu ve vzdálenosti 20–25 cm od anu. Pacient byl době diagnózy v celkově dobrém stavu, PS 0 WHO, nicméně s významnou komorbiditou: arteriální a plicní hypertenze s ejekční frakcí levé komory 30–35 %, s difúzní hypokinezi.

V rámci chronické medikace pacient užíval: Prestarium Neo 5 mg, Concor Cor 2,5 mg a Tulip 20 mg. Doplněné stagingové vyšetření prokázalo lokoregionálně pokročilý tumor sigmatu a synchronní tři jaterní ložiska (v S3 velikosti 19 mm, v S7 velikosti 18 mm a v S8 velikosti 18 mm), jedno z ložisek bylo v těsném kontaktu s jaterní žílou. Laboratorní vyšetření byla bez pozoruhodností, markery negativní.

Vzhledem k synchronnímu jaternímu postižení s cévní invazí a asymptomatickému primárnímu tumoru byl pacient indikován ke konverzní systémové terapii. Vzhledem k mtRas, wtBraf statusu pacient zahájil v březnu 2018 systémovou terapii kombinací mFOLFOX6 a panitumumabu. Léčba probíhala s dobrou tolerancí stran hematologických parametrů a gastrointestinálního traktu. Očekávaná kožní toxicita anti-EGFR preparátu byla léčena lokální terapií ve spolupráci s dermatology. V rámci restagingu po šesti cyklech chemoterapie došlo ke zmenšení velikosti všech tří ložisek (všechny velikostně do 12 mm).

Vzhledem k příznivé odpovědi na systémovou terapii byla provedena v červnu 2018 resekce primárního tumoru, kde byl v definitivní histologii přítomen adenokarcinom G2, ypT3 ypN1b(2/11), V0, L1, Pn1, R0. Před plánovanou jaterní metastazektomií byla doplněna MR jater, kde byly přítomny tři reziduální jaterní metastázy (v S3 velikosti 9 mm, v S7 velikosti 7 mm a v S8 při vena cava inferior, mezi střední a pravou jaterní žílou velikosti 7 mm). Pacient podstoupil jaterní metastazektomii v srpnu 2018, kdy byla zjištěna dvě ložiska adenokarcinomu G3 (jedno ložisko dosahovalo do těsné blízkosti resekčního okraje). Ve třetím ložisku nebyly nalezeny vitální nádorové buňky po předchozí systémové terapii. Následně pacient dokončil „adjuvantní“ část léčby mFOLFOX6 do celkového počtu 12 cyklů v listopadu 2018 a dále byl dispenzarizován.

Již v dubnu 2019 ale byl u pacienta dle PET/CT verifikován relaps onemocnění v játrech, kde v horním okraji levého jaterního

laloku bylo ložisko se zřetelně vyšší akumulací glukózy. Vzhledem k solitárnímu jaternímu postižení (S4A), krátké době od ukončení systémové terapie a známé kardiální komorbiditě byl pacient indikován k metastazektomii, kterou podstoupil v červnu 2019.

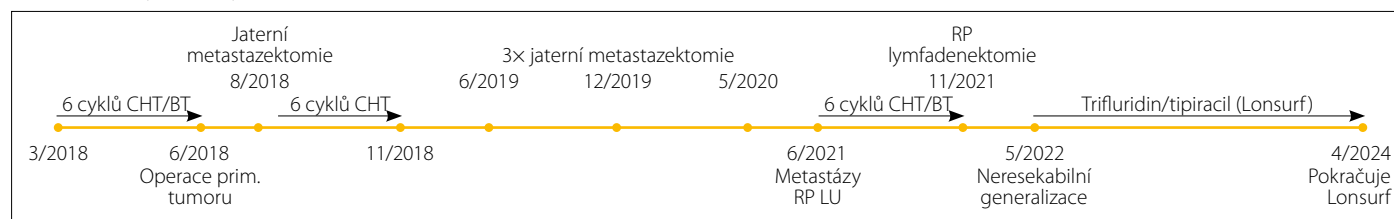
Peroperační nález prokázal pokročilejší nález než při PET/CT a metastazektomie byla spojena s nutností resekce střední jaterní žíly a její náhradou. Histologické vyšetření potvrdilo metastázu původního nádoru (adenokarcinom G3, velikost 27 × 25 × 15 mm) s infiltrací střední jaterní žíly a dosahem do resekční linie.

Pooperační chemoterapie nebyla indikována. Nicméně již v rámci prvního restagingu po druhé jaterní metastazektomii byl prokázán opětovný relaps onemocnění v játrech, kde bylo popsáno dle PET/CT solitární ložisko v S6 jaterního laloku velikosti 20 × 14 mm. Pacient byl indikován k třetí jaterní resekci v prosinci 2019, kde histologicky se v resekátu jednalo o adenokarcinom G3, opět s těsným dosahem do resekční linie (0,1 mm). Vzhledem ke kardiální komorbiditě opět bez pooperační systémové léčby.

I nyní ale došlo k relapsu onemocnění již v rámci prvního pooperačního restagingu, kdy v dubnu 2020 byla dle PET/CT přítomna dvě ložiska hypermetabolismu glukózy v S6 a S8 v blízkosti původně resekovaných ložisek. Vzhledem k opakovaným jaterním metastazektomiím byla před plánovanou čtvrtou resekci jater doplněna MR, která potvrdila přítomnost dvou ložisek (v S6 velikosti 16 × 12 mm při resekční ploše a obdobně v S8 velikosti 16 × 12 mm při resekční ploše). Čtvrtá jaterní metastazektomie proběhla v květnu 2020, kdy jedno ložisko byla metastáza adenokarcinomu s těsným dosahem do resekční linie, druhé ložisko bylo bez maligních buněk. Pacient byl dále dispenzarizován. Další restagingy byly opakovaně bez průkazu viabilních ložisek.

K relapsu onemocnění došlo v červnu 2021 (rok od poslední metastazektomie), kdy byla popsána generalizace onemocnění do uzlin retroperitonea. Vzhledem k inoperabilní recidivě onemocnění zahájil pacient v červnu 2021 systémovou terapii kombinací FOLFIRI a afliberceptu. Tolerance léčby byla uspokojivá a restaging po šesti cyklech prokázal regresi metastatického postižení se dvěma reziduálními hypermetabolickými uzlinami v retroperitoneu (velikosti 5 a 6 mm).

Obrázek 1 Vývoj léčby pacienta.



Retroperitoneální lymfadenektomii pacient podstoupil v listopadu 2021, kdy byla v resekátu nalezena 1 metastáza v lymfatické uzlině z celkem 6 odstraněných. Pacient byl dále dispenzarizován.

K dalšímu relapsu onemocnění došlo v květnu 2022, kdy byl dle PET/CT nalezen hypermetabolismus glukózy na rozhraní jaterních laloků, v pravém jaterním laloku, lymfatické uzliny retroklavikulárně vlevo, v levém plicním hilu, v retroperitoneu retrokaválně a mezi aortou a levým jaterním lalokem, dále byla přítomna čtyři plicní ložiska. Vzhledem k neresekabilnímu onemocnění a PS 0 WHO byla pacientovi nabídnuta účast ve studii s imunoterapií, nicméně v rámci prescreeningu byla hodnota PD-L1 CPS < 1 a pacient nebyl do studie zařazen.

V červnu 2022 zahájil v té době standardní třetí linii paliativní systémové terapie trifluridin/tipiracilem. Již v rámci prvního restagingu byla popsána regrese velikosti ložisek ve všech lokalizacích, která byla následně stabilizována při dalším sledování. Zatím poslední restaging v prosinci 2023 byl s nálezem stabilního onemocnění. Léčbu pacient dobře toleruje a je přítomna pouze laboratorní hematologická toxicita, nicméně bez nutnosti redukce dávek.

Celkem je pacient na terapii trifluridin/tipiracilem již 22 měsíců s dobrou kvalitou života, PS 0 WHO.

Diskuze

Trifluridin/tipiracil byl registrován na základě výsledků mezinárodní multicentrické randomizované studie RECURSE, která pacienty s předléceným metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) randomizovala v poměru 2 : 1 k léčbě trifluridin/tipiracilem nebo placebem. Experimentální rameno vedlo ke zlepšení mOS proti placebo (7,1 vs. 5,3 měsíce; HR: 0,68; $p < 0,001$). Benefit byl pozorován i v parametru mPFS (2,0 vs. 1,7 měsíce; HR: 0,48; $p < 0,001$). Léčba trifluridin/tipiracilem byla obecně dobře tolerována a dominovala laboratorní (hematologická) toxicita.

Dobrá tolerance léčby a oddálení progresu onemocnění se promítly i do delší doby do zhoršení klinického stavu (z PS 0–1 na PS 2 a více) u pacientů v experimentálním rameni proti placebo (5,7 vs. 4,0 měsíce; HR: 0,66; $p < 0,001$) [1].

Z běžné klinické praxe je známo, že u části pacientů dojde k progresi onemocnění již v rámci prvního restagingu, zatímco část pacientů odpovídá na terapii dlouhodobě. Na ASCO 2019 byly prezentovány výsledky explorativní analýzy studie RECURSE dle prognostických faktorů. Pacienti byly rozděleni do skupiny s dobrou prognózou (GPC: pacienti s < 3 metastatickými oblastmi a > 18 měsíců od doby diagnózy metastatického onemocnění) a špatnou prognózou (PPC: pacienti s > 3 metastatickými oblastmi a < 18 měsíců od doby diagnózy metastatického onemocnění).

Pacienti s GPC oproti pacientům s PPC měli delší mOS (9,3 vs. 5,3 měsíce; HR: 0,46; $p < 0,0001$) a rovněž delší mPFS (3,3 vs. 1,9 měsíce; HR: 0,56; $p < 0,0001$). Pacienti s GPC oproti PPC měli delší dobu do deteriorace stavu na PS 2 a více (7,8 vs. 4,2 měsíce). V rámci této explorativní analýzy byla identifikována podskupina pacientů s nejlepšími prognostickými parametry (BPC: pacienti s < 3 metastatickými oblastmi + bez jaterních metastáz a > 18 měsíců od doby diagnózy metastatického onemocnění).

Pacienti v této podskupině měli nejlepší výsledky při terapii trifluridin/tipiracilem, kdy mOS byl 16,4 měsíce a mPFS byl 5,4 měsíce [2].

Náš pacient splňoval v době zahájení terapie trifluridin/tipiracilem kritéria PPC (3 metastatické oblasti – játra, plíce, lymfatické uzliny) a současně GPC (> 18 měsíců od diagnózy metastatického postižení). Vzhledem k jaternímu postižení se ale zcela jistě nejednalo o BPC. I přesto je pozorovaná léčebná odpověď výrazně delší než v reportované populaci BPC. Jedním z důvodů může být i hematologická toxicita u pacienta, kdy neutropenie je považována za prediktor odpovědi. Z dalších faktorů, které mohou být odpovědné za dlouhodobý efekt terapie trifluridin/tipiracilem, se může jednat i o poměrně malou předlécenost pacienta vzhledem k jeho kardiální anamnéze (12 cyklů mFOLFOX6 a 6 cyklů FOLFIRI).

Dlouhodobý benefit trifluridin/tipiracilu u pacienta zcela jistě není výsledkem indolentní povahy onemocnění (časné, opakované relapsy v játrech, retroperitoneálních lymfatických uzlinách). Celkem pacient podstoupil šest chirurgických výkonů v rámci mCRC: resekci primárního tumoru, čtyři jaterní metastazektomie, retroperitoneální lymfadenektomii).

Závěr

Kazuistika popisuje případ mladého pacienta (44letého v době diagnózy), který byl diagnostikován s primárním mCRC. Iniciální systémová onkologická terapie vedla k regresi velikosti jaterního postižení s následnou resekci primárního tumoru a jaterní metastazektomií.

Opakované recidivy v jaterním parenchymu byly následně 3x ošetřeny dalšími resekcemi metastáz. Další relaps onemocnění v retroperitoneálních uzlinách byl rovněž resekován po krátké, tříměsíční systémové terapii.

Další, již neresekabilní generalizace po více než čtyřech letech od primární diagnózy je v současnosti kontrolována ve třetí linii léčby 22 měsíců trifluridin/tipiracilem, která je bez zásadnějšího vlivu na kvalitu života pacienta. Celkově je pacient s diagnózou mCRC léčen již šestým rokem.

Literatura také na www.actamedicinae.cz/literatura

1 Mayer, R. J. – 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, s. 1909–1919.

2 Tabernero, J. – Argiles, G. – Sobrero, A. F., et al.: Effect of trifluridine/

tipiracil in patients treated in RECURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. *ESMO Open*, 2020, 5, e000752.

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

**CELKOVÉ PŘEŽITÍ
VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ¹**

Kombinace Lonsurf® s bevacizumabem dosahuje
dosud nepřekonaných výsledků ve 3. linii léčby
mCRC, mediánu OS 10,8 měsíce, kdy téměř
polovina pacientů přežívá více než 12 měsíců.¹

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

SLOŽENÍ: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracil hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracil hydrochloridum). **INDIKACE:** V kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové EGFR látky**. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování počtu neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika, léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin:** Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearancí kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater:** přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie:** doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického průzkumu pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky:** laktosa. **INTERAKCE:** Opatnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudinu). **FERTILITA:** Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií**. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** může být pozorována únava, závrať nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. Časté: Infekce dolních cest dýchacích,

infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, závrať, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinémie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. **Méně časté:** Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalémie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glositida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárně-plantární erytrodysestie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, nepříjemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Vzácné:** Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestazie, hyperestazie, hypostezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápch z úst, buklální polyp, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. **Post-marketingové zkušenosti:** hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektálního karcinomu, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektálního karcinomu a není hrazen v indikaci karcinomu žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-z-zdrav-poisten>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz *pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku **všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

SERVIER
moved by you