

Léčba trifluridin/tipiracilem a bevacizumabem po rychlé progresi karcinomu konečníku po totální neoadjuvantní terapii a první linii systémové léčby

Aleš Langer

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Kazuistika popisuje 63letou pacientku s adenokarcinomem rekta, která byla zpočátku léčena s kurativním přístupem, totální neoadjuvantní terapií, kdy byl použit režim krátké radioterapie v 5 frakcích následovaný chemoterapií mFOLFOX6. Poté nemocná podstoupila radikální chirurgický výkon. K lokální recidivě došlo již za 6 měsíců od první operace a byla provedena amputace rekta. Za dalších 8 měsíců došlo ke generalizaci onemocnění a zahájení 1. linie léčby ve složení cetuximab + FOLFIRI s progresí již po 6 cyklech léčby. Následně nemocná zahájila kombinovanou léčbu trifluridin/tipiracil + bevacizumab. Z této léčby nemocná profitovala i po 12 měsících, kdy došlo k další regresi nálezů na CT i poklesu nádorových markerů v krvi.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, rektum, adenokarcinom, trifluridin/tipiracil, bevacizumab.

Trifluridin/tipiracil and bevacizumab as a treatment after rapid progression of rectal carcinoma after total neoadjuvant therapy and first line of systemic therapy

This case report describes 63-year-old woman with rectal adenocarcinoma. She was treated with initial curative goal with total neoadjuvant approach. She received short course of radiotherapy followed by mFOLFOX6 chemotherapy. This was followed radical surgery. We found an early local relapse and our patient underwent an amputation of the rectum. Eight months later we observed metastatic stage and we began the first line of systemic therapy cetuximab + FOLFIRI. The effect was short-lived and the disease progressed after six cycles of therapy. Our patient then started combined therapy trifluridin/tipiracil and bevacizumab with an ongoing effect after 12 months, with regression on a CT scan and decrease in tumor markers in the blood.

Key words: colorectal carcinoma, rectum, adenocarcinoma, trifluridin/tipiracil, bevacizumab.

Úvod

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější zhoubné novotvary, a to platí i pro Českou republiku. Dle ÚZIS z roku 2021 patří kolorektální karcinom (CRC) s karcinomem prostaty a prsu mezi nejčastější zhoubné novotvary (1). Dle sledovaných trendů incidence a mortalita stagnuje, případně mírně klesá. Asi pětina až čtvrtina CRC je diagnostikována v metasta-

tickém stadiu a nemalá část původně lokálních nálezů relabuje a zakládá metachronní metastázy (2).

Dle standardů ve světě i u nás je pro metastatické stadium CRC základem terapie kombinovaná léčba – chemoterapie s cílenou léčbou, která často pokračuje do progresu či intolerance, a cílená léčba dle mutačního stavu NRAS, KRAS a BRAF. Při absenci mutací těchto prediktivních

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(4):243-245

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.045>

Článek přijat redakcí: 5. 8. 2025

Článek přijat k tisku: 28. 8. 2025

MUDr. Aleš Langer

ales.langer@fnol.cz

markerů je v prvních dvou liniích zahájena léčba kombinací cytostatik, nejčastěji 5-FU s irinotekanem nebo oxaliplatinou, a cílené léčby anti-EGFR (cetuximab, panitumumab), v případě mutace NRAS a KRAS anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept), který lze po progresi na režimu s oxaliplatinou kombinovat s FOLFIRI ve 2. linii léčby.

U pacientů s mikrosatelitovou nestabilitou můžeme indikovat léčbu checkpoint inhibitory anti-PDL1 (pembrolizumab, nivolumab), ev. kombinaci nivolumabu s anti-CTLA4 ipilimumabem. U BRAF V600E mutovaných karcinomů máme možnost kombinace BRAF inhibitoru encorafenibu a anti-EGFR cetuximabu. Dále testujeme u pacientů HER-2, kdy při pozitivitě vyšetření můžeme nasadit specifickou cílenou léčbu.

Ve třetí linii léčby, po předlčení 5-FU, irinotekanem, oxaliplatinou, anti-VEGF a dle mutačního stavu i anti-EGFR protilátkou, jsme měli doposud na výběr mezi kinázovým inhibitorem regorafenibem a nukleosidovým analogem trifluridin/tipiracilem – ten je nyní možné podávat i v kombinaci s anti-VEGF bevacizumabem (3).

Regorafenib v registrační klinické studii prodloužil medián přežití (mOS) na 6,4 měsíce oproti 5 měsícům na placebo (4). Testovaný samotný trifluridin/tipiracil oproti placebo prodloužil mOS z 5,3 měsíců na 7,1 měsíců (5).

Zajímavé výsledky pro třetí linii přinesla klinická studie fáze 3 Sunlight, která porovnávala trifluridin-tipiracil samotný a v kombinaci s anti-VEGF protilátkou bevacizumabem. Tato mezinárodní, randomizovaná, otevřená, klinická studie fáze III zařadila 492 pacientů, kteří byli významně předlčení (minimálně jedna linie), včetně samotným bevacizumabem. Trifluridin/tipiracil pacienti užívali dle známého schématu 35 mg/m² dvakrát denně 1.–5. a 8.–12. den ve čtyřtýdenním intervalu. Pacienti v rameni s bevacizumabem dostali infuzi v dávce 5 mg/kg 1. a 15. den. Primární sledovaný cíl celkové přežití (OS) prokázalo signifikantní prodloužení na kombinované léčbě – 10,8 měsíců oproti kontrolnímu ramenu 7,5 měsíců. Poměr rizik [HR] 0,61; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,49–0,77; $p < 0,001$. Stejně tak sekundární sledovaný parametr čas dogrese (PFS) 5,6 měsíců vs. 2,4 měsíců. Stran bezpečnosti kombinované léčby nebyl pozorován statisticky významně vyšší výskyt nežádoucích účinků 3. a vyššího stupně. U pacientů s bevacizumabem byla častěji

zaznamenána neutropenie, ne však febrilní neutropenie. Benefit stran přežití byl pozorován napříč všemi podskupinami pacientů, i bez ohledu na to, zda v dřívější linii byli léčeni bevacizumabem, nebo ne (6).

Kazuistika

Naše sledovaná pacientka je žena, které v době diagnózy bylo 63 let. V rodině bez známého záchytu onkologického onemocnění. Pravidelně užívala pouze hořčič a dříve byla léčena pro hypercholesterolemii. Přišla v dobrém klinickém stavu ECOG PS 1 s tříměsíční anamnézou průjmů a občasné příměsi krve ve stolici. Pacientce byl v květnu roku 2022 diagnostikován adenokarcinom rekta středně diferencovaný (G2), klinického stadia T3d, cN2a, se vstupně negativními nádorovými markery. V červnu téhož roku zahájila totální neoadjuvantní terapii – radioterapii 5 × 5 Gy a následně chemoterapii 8 cyklů mFOLFOX6. Léčbu tolerovala poměrně dobře, ale postupně se začala rozvíjet chemoterapií indukovaná polyneuropatie dolních končetin a zaznamenali jsme jednu epizodu neutropenie třetího stupně. Vzhledem k parciální regresi nálezu (Obr. 1) na zobrazovacím vyšetření nemocná podstoupila v prosinci 2022 radikální chirurgický výkon – přední nízkou resekci, totální

mezorektální excizi a byla jí vyvedena proktivní ileostomie. Ta byla zanořena v březnu 2023. Pooperační histopatologický nález odpovídal adenokarcinomu G2 ypT3, ypN0.

Během dispenzarizace byla, i pro krvácení z konečníku, provedena kolonoskopie, která odhalila lokální recidivu a v červnu 2023 byla pacientka operována. Podstoupila amputaci rekta, kde byl z resekátu potvrzen adenokarcinom.

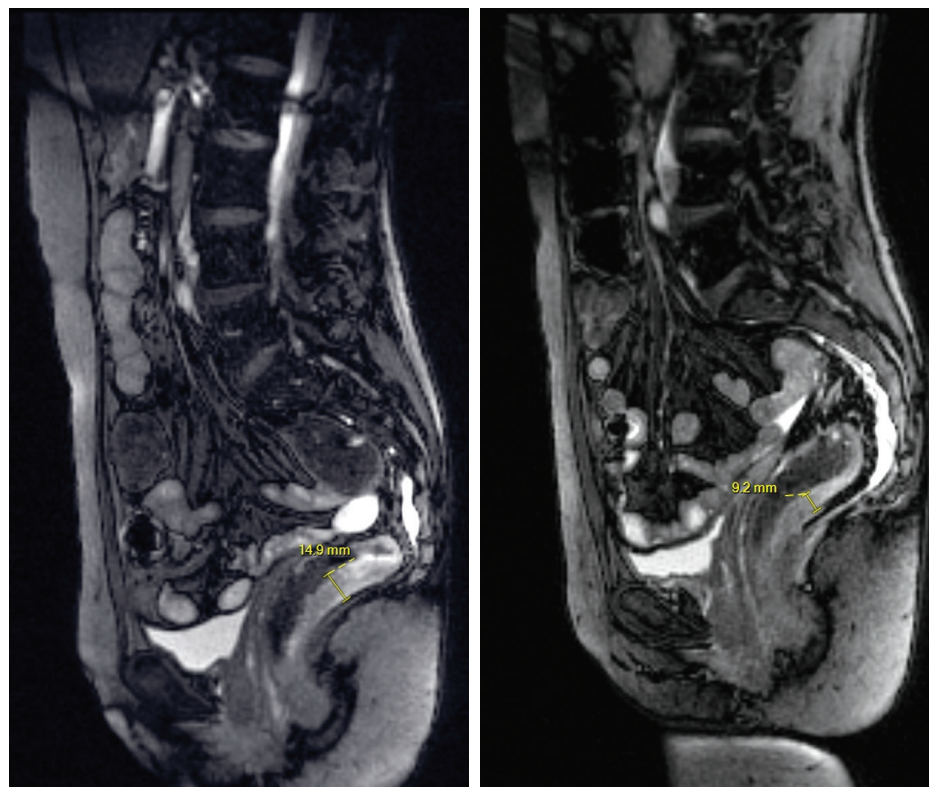
Během pravidelných kontrol jsme doplnili v únoru 2024 PET/CT, které potvrdilo relaps – metastázy v lymfatických uzlinách (LU) vícečetně v pánvi a také vzdálených LU a dvě největší ložiska – měkkotkáňové masy v pánvi. Poprvé se dostal nad horní hranici normy nádorový marker CEA na 23,7 mcg/l (norma 0–4,7 mcg/l).

Mutační status nádoru byl stanoven jako MSS; NRAS, KRAS a BRAF bez mutace, HER2 negativní. Pro rozsah onemocnění, parestezie, předlčenost a krátkou dobu od relapsu jsme nemocnou indikovali k chemoterapii bez oxaliplatiny a v kombinaci s anti-EGFR cílenou léčbou.

Od dubna 2024 jsme zahájili kombinovanou léčbu cetuximab + FOLFIRI a po 6 cyklech kontrolní zobrazovací vyšetření bohužel prokázalo progresi onemocnění. V té době bylo CEA 205,0 mcg/l.

Vzhledem k předchozí terapii a celkovému dobrému stavu, ECOG performance status 1,

Obr. 1. Tumor rekta před (vlevo) a po (vpravo) totální neoadjuvantní terapii



jsme nemocné nabídli další linii léčby – trifluridin/tipiracil v kombinaci s bevacizumabem dle výše zmíněné klinické studie Sunlight. Vzhledem k úhradovým podmínkám byla podána žádost na pojišťovnu, která léčbu schválila.

Od července 2024 tedy nemocná zahájila tuto terapii s dobrou tolerancí. Po dvou cyklech byla léčba přerušena pro neutropenii 3. stupně. Upravili jsme tedy dávku trifluridin-tipiracilu na první stupeň snížení dávky. I po tomto snížení se neutropenie opakovala a dávku jsme tedy redukovali na druhý stupeň snížení a zajistili nemocnou růstovými faktory. Snížená dávka již nezpůsobovala jakékoliv potíže a nemocná pokračuje bez přerušení.

Kontrolní CT vyšetření po 3 měsících prokázalo parciální regresí. Největší nádorová masa v malé pánvi se zmenšila z 27 × 21 mm na 25 × 17 mm.

Poslední CT vyšetření z června 2025, tedy po 12 měsících od zahájení, nás i pacientku příjemně překvapilo, když jsme mohli pozorovat další regresí nálezů sledované masy na 15 × 10 mm. To v kombinaci s výborným klinickým stavem nemocné a pokračujícím poklesem nádorového markeru CEA na 32,8 mcg/l (Graf 1) ukazuje velmi dobrý výsledek.

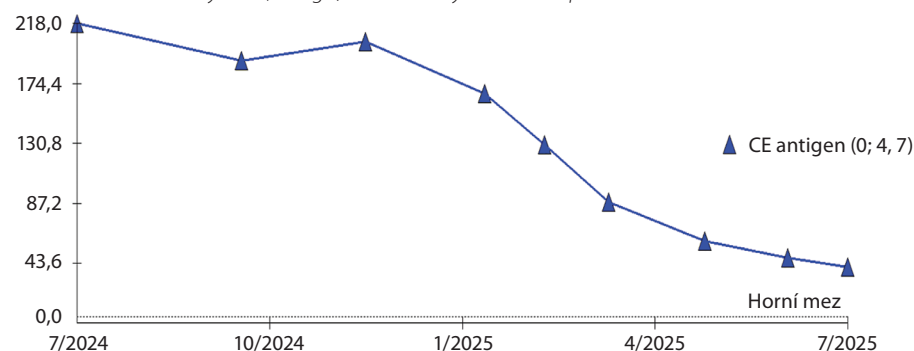
Obr. 2. CT z února 2024 (nahoře) a CT z června 2025 (dole)



Diskuze

Tato kazuistika demonstruje krásnou odpověď u pacientky na trifluridin-tipiracil s bevacizumabem, která převyšuje medián OS i PFS samotné registrační studie. Na jedné straně se jedná o pacientku příznivou stranou absence metastáz v parenchymových orgánech, bez prognosticky negativních mutací, HER2 negativní, na stranu druhou faktory jako brzký relaps po radikální léčbě a progresi po 3 měsících na první linii lze považovat za velmi nepříznivé. Nabízí se otázka, proč nemocná zrelabovala krátce po totální neoadjuvantní terapii a radikálním chirurgickém výkonu. Zpětně nevíme, zda by byl výsledek jiný při použití režimu, který nyní preferujeme na našem pracovišti, tedy dlouhého kurzu radiote-

Graf 1. Pokles hladiny CEA (v mcg/l) během léčby trifluridin-tipiracil + bevacizumab



rapie s chemoterapií následován samotnou chemoterapií před chirurgickým výkonem. Nejdelší PFS na (prakticky) třetí linii u takto významně předléčené pacientky je vzácný úkaz. Tento výborný výsledek může být podpořen i tím, že

nemocná bevacizumabem v předchozích liniích předléčena nebyla. A i když z kombinace trifluridin/tipiracil a bevacizumab profitují všichni pacienti, tak nepředléčení z kombinované léčby s bevacizumabem profitují nejvíce.

LITERATURA

1. Available from: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy-statistika-vybranych-oboru-lekarske-pece-onkologie>.
2. Available from: <https://www.svod.cz/res/file/karty-diagnoz/c18-c20.pdf>.
3. Modrá kniha. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2025. [online] [cit. 2025-08-28]. Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.

4. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CO-RRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177514.
5. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial

- of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1414325. PMID: 25970050.
6. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(18):1657-1667. doi: 10.1056/NEJMoa2214963. PMID: 37133585.