

Jak dosáhnout u pacientů s mCRC ve 3. linii maximálního benefitu?

V rámci mezioborového onkologického kolokvia PragueONCO 2019 rozebírali odborníci aktuální možnosti terapie metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) po selhání 2 linií léčby a jejich správný výběr u jednotlivých pacientů, který vede k nejlepším výsledkům. Část této mezinárodní diskuze, kterou vedl prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., byla věnována i praktickým zkušenostem s přípravkem trifluridin/tipiracil (Lonsurf) ve 3. linii léčby mCRC v Evropě i v České republice. Přinášíme vám souhrn přednášek prof. Marca Peeterse, MD z Onkologického oddělení Antverpské fakultní nemocnice v Belgii a doc. MUDr. Igora Kisse, Ph.D. z Masarykova onkologického ústavu v Brně.

Hlavní body

- Ve 3. linii léčby mCRC jsou na základě prokázané klinické účinnosti a bezpečnosti doporučeny trifluridin/tipiracil nebo regorafenib, popř. anti-EGFR protilátky u pacientů s divokým typem RAS, kteří je dosud neužívali.
- Terapeutická rechallenge/reintroduction (opakované nasazení již dříve použité léčby) není doporučena ve 3., ale až ve 4. a vyšší linii léčby mCRC.
- Trifluridin/tipiracil, díky své vysoké účinnosti, významně prodlužuje OS a PFS u pacientů ve 3. linii mCRC, neovlivňuje jejich kvalitu života a zachovává pacienty v dobrém výkonnostním stavu po celou dobu léčby.
- Výsledky mezinárodní otevřené studie časněho přístupu s trifluridin/tipiracilem podávaným v reálné praxi potvrdily jeho účinnost a bezpečnost prokázanou v kontrolovaných studiích.
- České zkušenosti s trifluridin/tipiracilem předčily výsledky studie RECOURSE (mOS 11,1 měsíce) a ukázaly, že prediktivními faktory účinnosti tohoto přípravku jsou neutropenie stupně ≥ 2 a zřejmě také vstupní počet leukocytů $< 8 \times 10^9/l$ a normální hladina CRP.

Jak léčit pacienty s mCRC s cílem dosáhnout maximálního klinického přínosu

prof. Marc Peeters, MD

Onkologické oddělení Antverpské fakultní nemocnice, Belgie

Rozhodovací proces ve 3. linii léčby mCRC

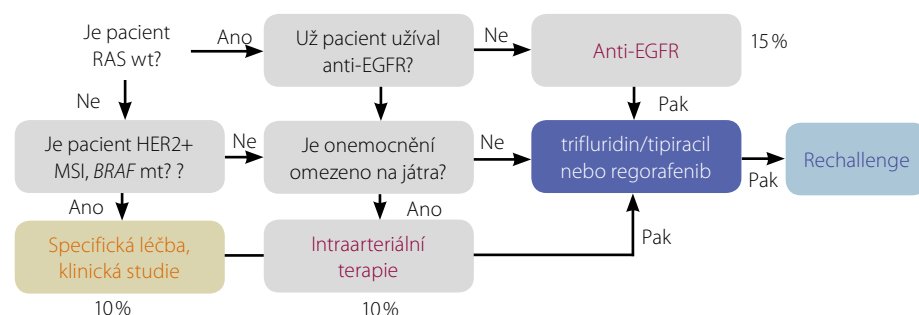
Ve 3. linii léčby mCRC přibývá terapeutických možností i pacientů. Do této fáze léčby se dostávají různě předlčení nemocní, u nichž došlo při předchozí léčbě buď k progresi onemocnění, nebo k nepřijatelné intoleranci. Při rozhodování o léčbě u nich vycházíme nejprve z přítomnosti mutace RAS a BRAF, z HER2 pozitivity a z případné mikrosatelitové instability (MSI). Pokud má pacient tumor HER2+,

mutaci BRAF či MSI, což se ve 3. linii týká asi 10 % pacientů, je na místě specifická léčba nebo zkušební přípravek v rámci klinické studie. U pacientů s divokým typem RAS (RASwt) je ve 3. linii doporučena léčba inhibitory EGFR, pokud je ještě neužívali. U onemocnění, které postihuje pouze játra, přichází na řadu intraarteriální terapie. Ve všech ostatních případech je doporučena léčba trifluridin/tipiracilem nebo regorafenibem (obrázek 1).

Opakované podávání předchozí léčby

Možnost tzv. rechallenge či reintroduction, tedy opakovaného použití již dříve podávané léčby, je vhodné zvážit až v další linii léčby (1). Tyto postupy je navíc třeba odlišovat. Při reintroduction jde o opětovné podávání předchozí léčby, která byla ukončena z důvodu předem

Obr. 1. Jaké otázky si klademe po 2. linii? (1, 2, 11)



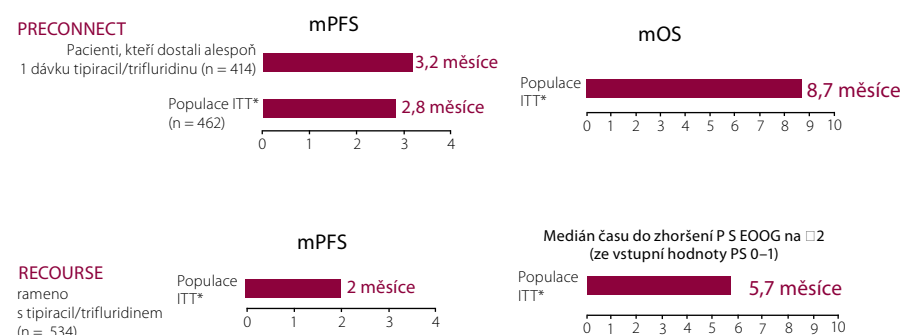
stanovené doby trvání terapie nebo nežádoucích účinků, nikoliv z důvodu rezistence na tuto léčbu. Pokud je znovu nasazena léčba, na kterou tumor vykázal primární nebo sekundární rezistenci, jedná se o rechallenge (2, 3).

Opakované podávání chemoterapie bylo hodnoceno v klinických studiích. Studie OPTIMOX 1 a 2 ukázaly, že znovuzavedení již dříve podávané léčby oxaliplatinou, na níž pacient odpovídal (reintroduction), bylo spojeno s delším celkovým přežitím (OS) v 1. linii léčby mCRC, a že lepších výsledků bylo při tomto postupu dosaženo u pacientů s přestávkou v užívání oxaliplatiny alespoň 6 měsíců (5, 6). Studie CONCEPT (7) prokázala větší přínos intermitentní léčby oxaliplatinou v porovnání s jejím kontinuálním podáváním u pacientů v 1. linii léčby mCRC. Důkazů o opakovaném podávání irinotecanu je velmi málo. Opakované podávání cetuximabu bylo hodnoceno v malé studii (4) u pacientů s mCRC po 3–7 předchozích liniích léčby (medián 4) zahrnující cetuximab (rechallenge). Celkové odpovědi na léčbu bylo dosaženo u 53,8 % pacientů, stabilizace onemocnění (SD) u 35,9 % a medián přežití bez progresu (PFS) činil 6,6 měsíce. Vzhledem k malému rozsahu dat o opakovaném podávání (rechallenge a reintroduction) chemoterapie a cílené léčby je úroveň těchto důkazů III/IV a tento postup nelze považovat za standard péče (8).

Optimální terapeutický postup ve 3. linii léčby mCRC

V loňském roce byly publikovány výsledky systematického průzkumu literatury (9), jehož cílem bylo určit optimální terapeutický postup u pacientů s mCRC, kteří nevykázali odpověď na chemoterapii nebo u nichž došlo k progresi či k recidivě po chemoterapii podávané v 1. a 2. linii. Výsledky analýzy 68 studií ukázaly absenci kvalitních důkazů, které by podporovaly použití strategie reintroduction nebo rechallenge či podávání zkoušených přípravků. Dále doložily, že k prodloužení OS vede po 2. linii léčby s největší pravděpodobností podávání trifluridinu/tipiracilu nebo regorafenibu. Rechallenge nebo reintroduction je podle závěrů této analýzy vhodné zvážit až po použití léků doporučených ve 3. linii, a to u pacientů v dobrém výkonnostním stavu, kteří chtějí podstoupit další léčbu (2, 10, 11).

Obr. 2. Výsledky léčby mCRC trifluridin/tipiracilem ve 3. linii v kontrolované studii RECOURSE a v podmínkách reálné praxe v otevřené studii PRECONNECT (13, 17)



* – Intention to treat

Současné zkušenosti s trifluridin/tipiracilem v reálné klinické praxi

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Studie

PRECONNECT

Kromě kontrolovaných klinických studií byl trifluridin/tipiracil hodnocen také v podmínkách reálné praxe v mezinárodní otevřené studii časného přístupu PRECONNECT (17). Zařazeno bylo 462 pacientů z 66 center 10 evropských zemí. Česká republika se této studii nezúčastnila. Zařazení pacienti měli mCRC po nejméně 2 předešlých liniích léčby a výkonnostní stav (PS) dle ECOG 0–1. Trifluridin/tipiracil byl podáván ve standardním dávkování a hodnocena byla bezpečnost, účinnost a také kvalita života a čas do zhoršení výkonnostního stavu.

PFS dosáhlo při léčbě trifluridin/tipiracilem 2,8 měsíce u populace s léčebným záměrem (ITT) a 3,2 měsíce u pacientů, kteří dostali alespoň 1 dávku přípravku. Podíl pacientů s kontrolou onemocnění činil 36,8 %. Potvrdily se i výsledky klinických studií, které ukazují, že trifluridin/tipiracil zachovává výkonnostní stav pacientů. Medián doby do zhoršení PS ECOG na ≥ 2 byl 8,7 měsíce. Rovněž bezpečnost trifluridin/tipiracilu odpovídala výsledkům studie RECOURSE (13). Pouze 2,2 % pacientů vysadila léčbu z důvodu nežádoucích příhod a dávku potřebovalo snížit 8 % pacientů. Medián počtu cyklů dosáhl 3 a medián relativní intenzity dávky byl 89 %.

Klinické zkušenosti s trifluridin/tipiracilem v České republice

Retrospektivního zhodnocení účinnosti a bezpečnosti trifluridin/tipiracilu, které proběhlo v České republice (18) zahrnovalo 129 pacientů s mCRC ve 2.–8. linii léčby (medián 3. linie) s ECOG PS 0–1. Jejich průměrný věk byl 67 let (rozmezí 37–83 let). Trifluridin/tipiracil zajistil medián OS 11,1 měsíce, což předčilo výsledky studie RECOURSE (13), kde OS dosáhlo 7,2 měsíce. Po 6 měsících bylo naživu 79 % pacientů. PFS dosáhlo u českých pacientů 3,3 měsíce (ve studii RECOURSE to byly 2,0 měsíce). Klinická praxe v ČR potvrdila i známý bezpečnostní profil trifluridin/tipiracilu. Neobjevily se žádné nové bezpečnostní signály a pro nežádoucí příhody ukončilo léčbu jen 6,2 % pacientů.

Potvrdil se také význam neutropenie jako prediktivního faktoru účinnosti léčby. Výskyt neutropenie stupně ≥ 2 s odložením 2. cyklu léčby byl spojen s delším OS dosahujícím 12,1 měsíce v porovnání se 6,2 měsíce u pacientů bez neutropenie nebo neutropenií stupně 1. Autoři této práce se pokusili najít další prediktivní faktory použitelné ještě před zahájením terapie. Zdá se, že možným prediktorem účinnosti trifluridin/tipiracilu by mohl být např. vstupní počet leukocytů $< 8 \times 10^9/l$ nebo normální hladina CRP.

Kazuistika

Přínos trifluridin/tipiracilu dokládá i prezentovaná kazuistika 52leté ženy s náhodně diagnostikovaným metastatickým karcinomem appendixu. U této pacientky byla po chirurgické léčbě v říjnu 2009 zahájena chemoterapie FOLFOX4/bevacizumab, která vedla k parciální

remisi (PR). Z důvodu toxicity musela léčba pokračovat bez oxaliplatinu a od listopadu 2010 byla pacientka jen sledována.

V březnu 2011 se objevila metastáza v plících a lékaři přistoupili k rechallenge s režimem FOLFOX/bevacizumab, opět s intolerancí a vysazením oxaliplatinu. Bylo dosaženo úplné remise (CR) dle CT ale stabilizace onemocnění (SD) z hlediska tumorových markerů.

V lednu 2012 byl pro progresi nádorových markerů nasazen ve 2. linii režim mXELIRI, který

byl z důvodu toxicity převeden na monoterapii kapecitabinem. Došlo k regresi nálezu a léčba byla pro toxicitu vysazena. Při přerušení léčby byla pozorována SD a od července 2012 byla pacientka jen sledována.

V říjnu 2016 se objevily implantační metastázy v játrech a slezině provázené ascitem a příznaky onemocnění. Ve 3. linii byl nasazen trifluridin/tipiracil v dávce 35 mg/m². Z důvodu zvracení byla v dalším cyklu dávka snížena na 30 mg/m². Při vyšetření v květnu

2017 byla popsána regrese ascitu, SD dle CT a PR z hlediska nádorových markerů. Pacientka pokračovala v léčbě a v květnu 2018 popisovala výbornou snášenlivost a absenci příznaků onemocnění.

Nyní, 9 let po diagnóze mCRC užívá pacientka ve 3. linii již 27 měsíců trifluridin/tipiracil s dosažením SD a bez klinické symptomatologie.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Van Cutsem E, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27: 1386–1422.
2. Wasan HS, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1159–1171.
3. Tonini G, et al. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013; 32: 92.
4. Santini D, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol.* 2012; 23: 2313–2318.
5. De Gramont A, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3224–3229.
6. Chibaudel B, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: Towards a definition. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 3813–3820.
7. Hochster HS, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONCEPT. *Ann Oncol* 2014; 25: 1172–1178.
8. Yoshino T, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2018; 29: 44–70.
9. Arnold D, et al. Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2018; 29: 835–856.
10. Taieb, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Dec 31; 109 (5).
11. Sartore-Bianchi A, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 738–746.
12. Mayer RJ, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1909–1919.
13. Falcone, et al. Prezentováno na kongresu WCGIC, v červnu 2018 v Barceloně.
14. Grell P, Dvořák J, Vočka M, et al. Factors associated with efficacy of TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2018; 34 (4) suppl: 858.