

Lonsurf + bevacizumab: nový standard léčby 3. linie metastatického kolorektálního karcinomu

Tomáš Svoboda

Onkologická a radioterapeutická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Část pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem v dobrém výkonnostním stavu může být léčena více liniemi systémové léčby. Podle všech mezinárodních i našich doporučení jsou dlouhodobě zavedeným základem 1. a 2. linie režimy založené na fluoropyrimidinu v kombinaci s oxaliplatinou nebo irinotecanem (u nejrizikovějších s oběma preparáty) a cílenou léčbou antiangiogenní, resp. antiEGFR podle stavu RAS a BRAF. V další, 3. linii lze v dnešní době použít multikinázový inhibitor regorafenib, fluoropyrimidin a u selektované populace monoterapii antiEGFR, do popředí se však dostává jeden z novějších preparátů trifluridin/tipiracil (FTD/TPI) podávaný samostatně a na základě posledních výsledků studie SUNLIGHT především v jeho kombinaci s bevacizumabem a dosahující nejlepších dat v počtu odpovědí a přežití.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, fluoropyrimidin, oxaliplatin, irinotecan, antiEGFR léky, trifluridin/tipiracil, bevacizumab.

Lonsurf plus bevacizumab: A new standard in the third-line treatment of metastatic colorectal carcinoma

Some patients still in a good performance status are able to undergo more lines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer. Chemotherapy regimens based on fluoropyrimidine in combination with oxaliplatin or irinotecan (in highest risk group with both of them) and targeted treatment of antiangiogenic or antiEGFR drugs according to the RAS a BRAF status are long-term the choice of first and second line treatment reflected in all international and our guideline recommendations. Multikinase inhibitor regorafenib, fluoropyrimidine or in selected population antiEGFR monotherapy can be used in the next third line of treatment today. However, trifluridin-tipiracil (FTD-TPI) as one of the newest drugs alone or primarily in combination with bevacizumab based on the latest results of SUNLIGHT study is going in the foreground reaching the best response rate and survival.

Key words: colorectal cancer, fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, antiEGFR drugs, trifluridin/tipiracil, bevacizumab.

Úvod

Kolorektální karcinom u nás stále představuje velký socioekonomický problém. Přestože incidence začala nejspíše vlivem screeningu a zdravějšího životního stylu trochu klesat (podle posledních dat pod 7 200/rok, www.svod.cz) (6), část pacientů (cca 22 %) je diagnostikována již se synchronními metastázami a při narůstající prevalenci další velká část zrelabuje. Kurativní přístup chirurgie dominuje v primární léčbě nepokročilých nádorů. Celková mortalita však klesá pomaleji, což naopak souvisí se stále omezenými mož-

nostmi terapeutickými ve stadiu generalizace s limitovanou odpovědí a přežitím. Každé z postupně zaváděných nových léčiv do 1. a 2. linie (oxaliplatin a irinotecan), pak na základě testování mutací a lokalizace tumoru antiangiogenní léčba bevacizumabem (event. afliberceptem) či blokátory EGFR cetuximabem či panitumumabem, při zjištění mutace V600e genu BRAF i kombinace cetuximabu s encorafenibem. U poměrně malé podskupiny pacientů s nádory MSI-H se aktuálně do popředí tlačí imunoterapie nivolumab s ipilimumabem, resp. pembrolizumab s vy-

sokým počtem dosažených remisí) vedly ke zlepšení výsledků, stále však nedosahujeme kompletního vyléčení a s celkovým efektem nemůžeme být spokojeni. Zvláště u mladších pacientů dlouhodobě v dobrém celkovém stavu je vhodné indikovat třetí nebo i vyšší linii, možnosti systémové léčby jsou však velmi omezené. Představují především opětovné podání fluoropyrimidinu, monoterapii antiEGFR, nověji jsou pak standardně využívány multikinázový inhibitor regorafenib nebo trifluridin/tipiracil. Běžný algoritmus léčby ukazuje Obr. 1. Účinnost však bohužel odpo-



MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

Onkologická a radioterapeutická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
SVOBODAT@fnplzen.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):342-345

Článek přijat redakcí: 12. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 13. 10. 2023

INZERCE

vídá pozdní linii zařazení a jakékoliv zlepšení by vedlo k naplnění očekávání. To přinesly až nově publikované závěry studie SUNLIGHT (9).

Charakteristika studie

Do studie SUNLIGHT (Obr. 2) byli zařazováni nemocní předléčení standardně maximálně 2 liniemi chemoterapie fluoropyrimidinovým režimem s oxaliplatinou či irinotecanem doplněným podle (ne)přítomnosti mutace RAS a BRAF o cílenou antiEGFR či antiVEGF léčbu. Po selhání tohoto postupu jsou u refrakterního onemocnění další možnosti poměrně omezené. Na základě studie RECURSE byl potvrzen benefit spojený s trifluridin/tipiracilem. Nadále však zůstává platná myšlenka na kontinuální pokračování blokady angiogeneze, kdy princip bevacizumab po bevacizumabu byl nahrazen změnou na aflibercept po bevacizumabu s logickým využitím podobného efektu regorafenibu v linii následující. Při srovnatelné účinnosti trifluridin/tipiracilu samostatného v této fázi léčby tak byla uvedená studie při rozdělení 1:1 zaměřena na zjištění, event. přínosu přidání bevacizumabu.

V 87 centrech 13 zemí Evropy a Ameriky bylo zařazeno 659 pacientů, do ramene kom-

binovaného i FTD/TPI monoterapie pak randomizováno shodně po 246 nemocných. Ve všech směrech byla ramena výborně vyvážená a pouze 4,5 % ve skupině s kombinací a 6,1 % pacientů na monoterapii absolvovalo pouze 1 předchozí linii léčby tripletem, resp. jen 2,6 % z nich bylo léčeno v pozdější než třetí linii. Medián doby sledování činil v době zveřejnění výsledků asi 14 měsíců.

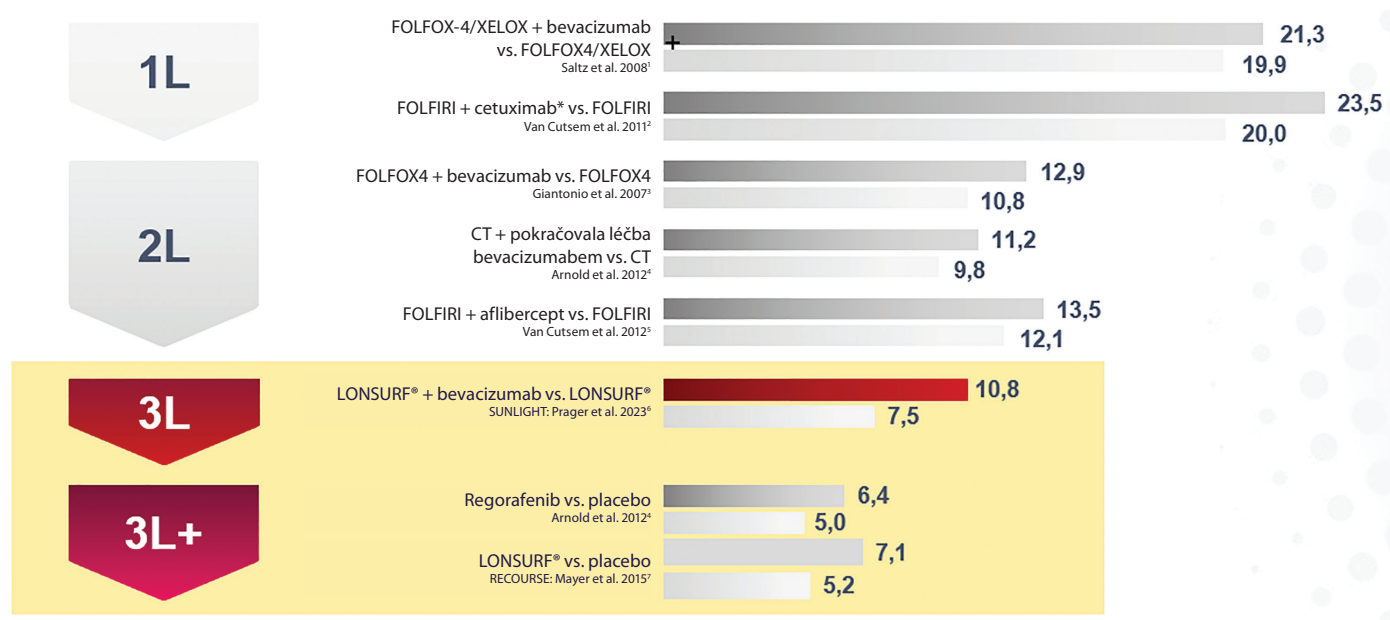
Byl jednoznačně potvrzen benefit kombinované léčby s prodloužením mediánu OS (10,8 vs. 7,5 měsíce u monoterapie, HR 0,61, $p < 0,001$), a 5,6 vs. 2,4 měsíce v parametru PFS (HR 0,44, $p < 0,001$), potvrzený ve všech sledovaných podskupinách bez ohledu na věk, pohlaví, lokalizaci primárního nádoru, počtu metastaticky postižených orgánů, stavu RAS i očekávanou prognózu nebo použití antiangiogenní léčby v předchozí době. Přitom nebyly významnější rozdíly v tolerabilitě, kdy nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší byly reportovány u 72,4 %, resp. 69,5 % pacientů a měly podobu hlavně hypertenze, nevolnosti a neutropenie včetně febrilní, z toho závažných u 24,8 % při kombinované léčbě a 31,3 % při monoterapii. Léčbu pro komplikace bylo třeba ukončit ve 12,6 % případů, shodně v obou

ramenou. Došlo rovněž k prodloužení mediánu do zhoršení celkového stavu z ECOG 0 nebo 1 na ECOG 2 a horší z 6,3 na 9,3 měsíce u kombinovaného postupu.

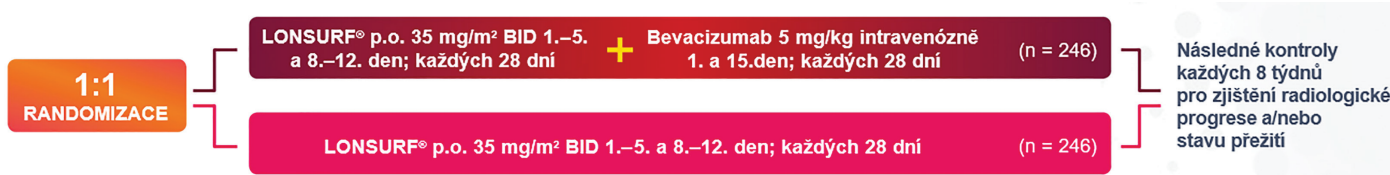
Diskuze

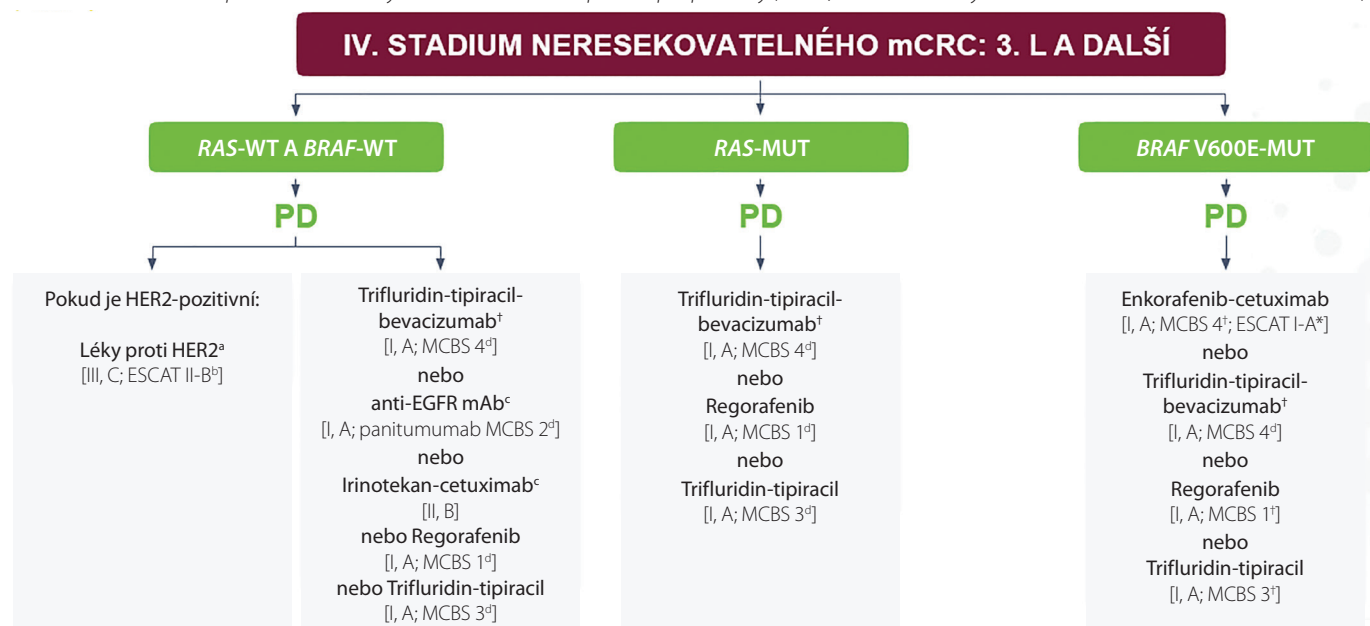
S narůstajícím počtem léčebných linií klesá jejich účinnost, navíc dochází ke zhoršování tolerance a celkového stavu pacientů. Značná část z nich tak již k léčbě indikována nebude, a pokud bude schopna léčbu ještě podstoupit, musí tato být dobře tolerována. Je možná reintrodukce režimu dubletu z linií iniciálních, pro jejich značnou toxicitu je však standardní postup založen na využití trifluridin/tipiracilu nebo regorafenibu. Již monoterapie prvním z uvedených je na základě nepřímého srovnání výsledků výhodnější pro delší přežití a nižší toxicitu. Ke zhoršení tolerance nedochází ani při jeho doplnění o bevacizumab, o jehož dobré míře bezpečnosti jsme naší klinickou praxí přesvědčeni, takže přínos této kombinace ve výše uvedené studii SUNLIGHT je o to cennější. Při srovnání výsledků registračních studií činí mediány celkového přežití (mOS) 6,4 měsíce pro regorafenib vs. 7,1 měsíce pro FTD/TPI samostatný a dokonce 10,8 měsíce v případě

Obr. 1. Schéma léčby metastatického kolorektálního karcinomu v jednotlivých liniích a mediány OS dosahované v registračních studiích



Obr. 2. Design studie SUNLIGHT a dávkování léčiv (1–7)



Obr. 3. Aktuální ESMO doporučení včetně síly důkazů a hodnocení přínosu pro pacienty (MCBS) ve třetí linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu (8)

jeho kombinace s bevacizumabem (nutno podotknout, že v rameni s monoterapií FTD/TPI bylo dosaženo přežití 7,5 měsíce, což zcela koreluje s předchozí studií monoterapie). Tento postup rovněž potvrzuje dřívější poznatky o vhodnosti dlouhodobé nebo trvalé antiangiogenní léčby, navíc lze u RAS a BRAF WT nádorů nejspíše uvažovat i o kombinaci s anti EGFR léčivem, jak naznačuje např. studie VELO. Bude však nutno lépe určit skupinu s vyšším benefitem a stále ještě přijatelným profilem toxicity, která bude bezpochyby vyšší.

Výsledky kombinované léčby však přinesly mnohem více – proti všem předpokladům totiž deklarují hodnoty celkového přežití na úrovni režimů druhé, tedy dřívější linie. Zdá se tedy, že by trifluridin/tipiracil mohl výhledově dokonce nahradit klasický fluoropyrimidin.

V rozhodování o optimálním léčebném postupu a režimu systémové léčby metastatického kolorektálního karcinomu stran primárního přístupu, tak i o možnostech rechallenge nebo použití FTD/TPI nebo regorafenibu nám mohou pomoci metody precizní medicíny. Např. test IndiTreat mCRC Extend a Explore dokáže identifikovat pacienty vhodnější k podávání FTD/TPI než k regorafenibu.

I nadále platí, že je vhodné nádorovým onemocněním předcházet, než nutně hledat léčbu jejich pozdních stadií. V případě kolorektálního karcinomu je k dispozici již dnes poměrně efektivní screening a zkoušeny jsou nově testy na metylaci DNA ve stolici schopné rovněž detekovat GI malignitu již v I. stadiu onemocnění.

Závěr

Výsledky studie SUNLIGHT ukázaly, že u pacientů v dobrém celkovém stavu je kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem ve 3. linii po standardním předlčení metastatického kolorektálního karcinomu spojena s lepšími výsledky než standardní terapie. Dosaženo je při ní delšího mediánu přežití, aniž by tato skutečnost byla spojena se zvýšením rizika výskytu závažných nežádoucích účinků. Takto léčení pacienti si navíc mnohem déle udrželi lepší kvalitu života a byli tak schopni se více věnovat obvyklým aktivitám. Benefit této léčby rovněž nebyl závislý na žádném ze sledovaných a v praxi používaných parametrů, které definují typ léčby zejména v prvních dvou liniích.

Jde tedy o další potvrzení vhodnosti principu prakticky trvalé blokády angiogeneze

(opakovaně propagované např. prof. Grotheym i v ČR), když doposud ani bevacizumab neměl pro 3. linii dostatek přesvědčivých dat, především u populace s RAS mutovanými nádory, jichž bylo ve studii SUNLIGHT více než dvě třetiny. Dosažené výsledky jsou prozatím asi nejlepší, jaké máme v této fázi onemocnění doloženy. Přínos bevacizumabu je u těchto nemocných – již refrakterních k předchozí léčbě – nejspíše dokonce vyšší, než jakého je jeho přidáním dosahováno v linii první.

Na uvedené skutečnosti tak samozřejmě zareagovala nejvýznamnější léčebná doporučení typu NCCN nebo ESMO (Obr. 3). Za zmínku stojí zejména skutečnost, že zmiňovaná kombinace bevacizumab + FTD/TPI má účinnost podloženou validními daty. Z hlediska přínosu pro pacienta a klinickou praxi je kombinace hodnocena lépe než monoterapie trifluridin/tipiracilem a nesrovnatelně lépe než podání regorafenibu (MCBS 4 vs. pouze 1).

Jelikož naše Modrá kniha je od těchto světových guidelines odvozována, kombinovaný režim trifluridin/tipiracil s bevacizumabem by měl být preferovanou volbou léčby 3. linie pro většinu nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem.

LITERATURA

1. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-2019. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.

2. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2011-2019. doi: 10.1200/

JCO.2010.33.5091. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21502544.

Další literatura u autora a na www.onkologiecs.cz