

Efekt léčby kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem

Stanislav Batko¹, Jiří Pudil²

¹Onkologická klinika, FN Motol a 2. LF UK, Praha

²Chirurgická klinika, 2. LF UK a ÚVN, Praha

V léčbě metastatického kolorektálního karcinomu se uplatňuje multimodální přístup zahrnující systémovou léčbu s využitím chemoterapie, cílené léčby, popřípadě imunoterapie, a v případě limitovaného rozsahu i chirurgické intervence či dalších lokálních metod. Ve třetí a vyšší linii bývají očekávání kliniků střizlivá, avšak pokrok v nových léčebných kombinacích rozšířil naše možnosti a ukázal možnost přetrvávajících léčebných odpovědí. Tato kazuistika demonstruje případ pacienta s předléčeným onemocněním, kde trifluridin/tipiracil s bevacizumabem vedly k dlouhodobé odpovědi. Trifluridin/tipiracil ve třetí linii terapie představuje účinnou a dobře snášenou volbu vhodnou pro naprostou většinu pacientů.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, chirurgická resekce jater, trifluridin/tipiracil, bevacizumab, třetí linie.

Efficacy of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in clinical practice

The treatment of metastatic colorectal cancer involves a multimodal approach including systemic treatment with chemotherapy, targeted therapy or immunotherapy, and where possible surgical intervention or other local methods as well. In the third line and beyond, clinicians' expectations have tended to be modest, however advances in new treatment combinations have expanded our options and shown the possibility of persistent treatment responses. This case report demonstrates the case of a patient with a pre-treated disease where trifluridine/tipiracil with bevacizumab led to a durable response. Trifludine/tipiracil in third-line therapy represents an effective and well-tolerated option suitable for the vast majority of patients.

Key words: metastatic colorectal cancer, liver resection, trifluridin/tipiracil, bevacizumab, third line.

Úvod

Metastatický kolorektální karcinom je jednou z nejčastějších malignit v České republice a významnou měrou se podílí na úmrtnosti na nádorová onemocnění. Primárně metastatické onemocnění sice tvoří pouze pětinu všech případů, významná část (20–30%) pacientů však systémově relabuje po odléčení lokalizovaného onemocnění (1). Aktuálním standardem jsou tři linie terapie s možností podání čtvrté a event. vyšší linie u vybraných molekulárních podskupin onemocnění. Ve třetí linii terapie představuje

vzhledem k výsledkům studie SUNLIGHT (2) aktuálně zlatý standard kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem (3).

Popis případu

Tato kazuistika popisuje vlastní zkušenost s touto novou kombinací u pacienta s metastazujícím kolorektálním karcinodem předléčeného dvěma liniemi terapie. Jedná se o muže v době diagnózy maligního onemocnění 60letého, bez onkologicky významné anamnézy a zatíženého z komorbidit pouze diabetem mellitem 2. typu, v dobrém bio-

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*. 2024;18(4):266-270

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.055>

Článek přijat redakcí: 2. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 8. 2024

MUDr. Stanislav Batko

stanislav.batko@fnmotol.cz

INZERCE

logickém stavu. Nemoc se manifestovala klasicky krvácením do stolice. Při koloskopii byl primární tumor nalezen v sigmatu a histologicky ověřen jako adenokarcinom. Z hlediska rozsahu onemocnění se jednalo o liver-limited postižení, avšak s vícečetným postižením obou laloků (minimálně 10 ložisek) a stagingem primárního tumoru cT4bN1. Molekulární statut ukázal mutaci KRAS G12D, NRAS + BRAF wildtype a mikrosatelitně stabilní onemocnění. První linie terapie sestávala z dubletu FOLFOX + bevacizumab v létě 2021 a vedla k částečné regresi onemocnění. Po diskuzi v rámci multidisciplinární komise jsme nakonec i přes rozsah onemocnění přistoupili k chirurgickému ošetření jaterních metastáz, a to ve dvou dobách. Čtyřnásobná metastazektomie levého jaterního laloku a ligace pravé větve v. portae proběhla v říjnu 2021, pooperačně však nastaly komplikace, jenž si vynutily oddálení pokračování další léčby a plánovanou pravostrannou hemihepatektomií bylo možné provést až v únoru 2022. O měsíc později absolvoval pacient také resekci primárního tumoru sigmatu s histologickým výsledkem ypT4aypN2a Pn0 V1. Stabilizovaný stav pacienta dovolil navázat chemoterapií s perioperačním záměrem v podobě 5 cyklů FOLFOX do poloviny července 2022. Celkově jsme plánovali 12 cyklů chemoterapie, nicméně jako limitující se ukázaly hematotoxicita v po-

době neutropenie – a to i přes podání G-CSF, a neuropatie. Pacient byl posléze sledován, kompletní remise však bohužel neměla dlouhého trvání, neboť po 7 měsících od ukončení chemoterapie ukázal restaging recidivu v játrech v podobě 3 ložisek, jenž nebyla řešitelná pomocí chirurgické léčby ani ablačních metod (Obr. 1–3). Zvažovaný návrat k oxaliplatinovému režimu nebylo možné realizovat pro přetrvávající významnou periferní senzoric-kou neuropatii. Pacient absolvoval 2 cykly chemoterapie 2. linie v režimu FOLFIRI + bevacizumab, posléze však došlo k elevaci jaterních enzymů, která si vynutila odklad. Časně CT sice potvrdilo stabilizaci onemocnění, nově se však objevila elevace bilirubinu, jenž si vynutila provedení ERCP a stentáž pro nádorovou stenózu v hilu. Z hlediska možnosti stereotaktické ablační radioterapie (SBRT) byl kontraindikován.

Volbou třetí linie léčby se stal trifluridin/tipiracil, který pacient začal užívat koncem května 2023. Po prvním cyklu došlo k odkladu celkem 6 týdnů přetrvávající (od dne 1 zahájení cyklu) neutropenii G2, čemuž jsme se vyhnuli podáním G-CSF v následujících cyklech. Z vlastních zkušeností považujeme za optimální řešení pegylovaný G-CSF 14. den cyklu, v praxi pak postačují kontrolní krevní odběry 1–2 dny před plánovaným podáváním druhého cyklu. Klinické používání pegylovaného G-CSF

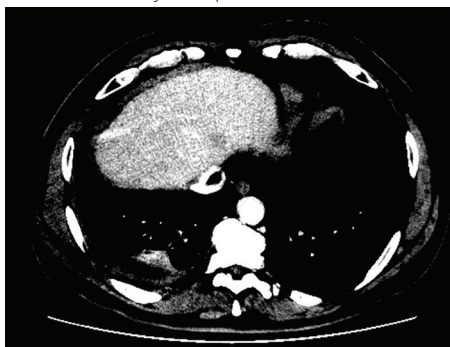
v běžné klinické praxi opakovaně zmiňoval prof. Prager z Medizinische Universität Wien při svých vystoupeních v rámci Prague Onco.

Kontrolní CT po 3 měsících v září 2023 konstatovalo stabilizaci onemocnění, a proto jsme v léčbě pokračovali dále. Další přezkoušení v lednu 2024 potvrdilo stabilizaci, což byla shodou okolností doba, kdy jsme začali dostávat pozitivní odezvu od pojišťoven při žádostech o úhradu kombinace bevacizumabu s trifluridin/tipiracilem na žádost plátcí péče o mimořádnou úhradu dle §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění u pacientů, kteří nově přecházeli na třetí linii terapie. Po schválení úhrady bevacizumabu jsme proto dále pokračovali v této kombinaci. K červnu 2024 léčba třetí linií léčby nadále pokračuje, přičemž přetrvává stabilizace onemocnění (Obr. 4–6) a nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí příhody. Důležité také je, že se tato léčba nijak negativně nepromítá do kvality života pacienta.

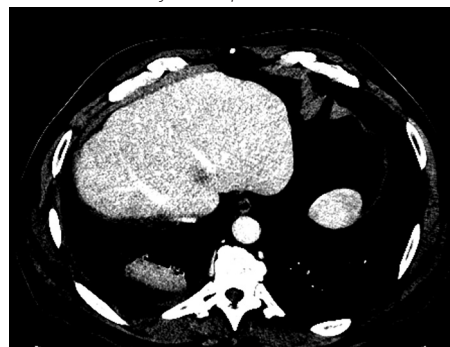
Závěr

Tento popis případu z klinické praxe ilustruje dobrou účinnost a snadno zvladatelný profil nežádoucích účinků trifluridin/tipiracilu v monoterapii i následné kombinaci s bevacizumabem. Volba léčby do třetí linie terapie metastatického kolorektálního karcinomu nabízí v současnosti několik možností,

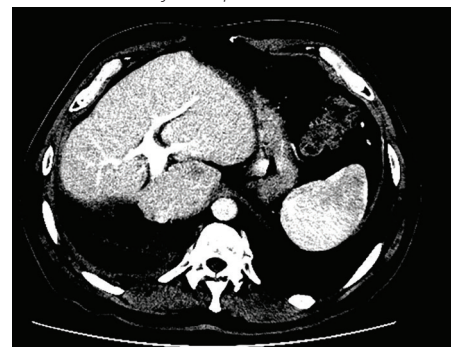
Obr. 1. Ložisko jater 1 před léčbou



Obr. 2. Ložisko jater 12 před léčbou



Obr. 3. Ložisko jater 3 před léčbou



Obr. 4. Ložisko jater 1 při léčbě



Obr. 5. Ložisko jater 2 při léčbě



Obr. 6. Ložisko jater 3 při léčbě



příčemž preferované volby lze určit na základě molekulárního profilu onemocnění, sledu předchozích režimů a komorbidit (3). Nelze ani opomenout pragmatický, leč velmi důležitý aspekt, kterým je pojišťovna pacienta a doba do její odezvy při žádosti o úhradu léčby přes žádost plátců péče o mimořádnou úhradu dle §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění, jenž může být neúnosně dlouhá, a i přes řádně dokladovaný přínos žádané léčby negativní. Proti tomu stojí průměrná doba do deteriorace klinického stavu pacienta, jenž může zhatit nejen podání z pohledu lékaře nejlepší terapeutické volby, ale i alternativního postupu, nezatiženého zdlouhavým byrokratickým bojem.

Zatímco u pacientů s mutací BRAF V600E a mikrosatelitovou instabilitou bude preferována sekvence imunoterapie a následně dubletu cetuximab plus enkorafenib, populace s (3) KRAS mutovanými tumory jsou v prvních 2 liniích léčeny dublety chemoterapie na bázi oxaliplatinu a 5-fluorouracilu a irinotekanu s 5-fluorouracilem, obojí v kombinaci s antiangiogenní terapií (3). U pacientů s přítomností cílitelných molekulárních alterací by vždy měla být zvažována terapie odpovídající jejich profilu. Spektrum možných alternativ se neustále rozšiřuje a zahrnuje pacienty s možností rechallenge anti-EGFR u RAS + BRAF wildtype onemocnění, u nichž ctDNA vyloučila přítomnost de-novo perzistující KRAS/NRAS mutace (4–8), HER2 pozitivní onemocnění (9–13), mutace KRAS G12C (14–16), POLE-1/POLD (17) mutace a další vzácnější mutace (18, 19). Nezávisle na těchto možnostech ustanovila studie SUNLIGHT v situaci předléčenosti oxaliplatinou, irinotekanem a 5-fluorouracilem antiangiogenní léčbou

a v případě RAS + BRAF wildtype onemocnění i anti-EGFR terapií nový standard terapie v podobě kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem. SUNLIGHT přirozeně navazuje na výsledky dříve publikované studie RECOURSE (20), v níž léčba trifluridin/tipiracilem vedla ke zlepšení mediánu celkového přežití v porovnání s placebem (7,2 vs. 5,2 měsíce). Přidání bevacizumabu k trifluridin/tipiracilu dále posunulo medián celkového přežití na 10,8 měsíce v porovnání s 7,5 měsíce v rameni se samotným trifluridin/tipiracilem a činí ji doposud nejúčinnější, přesto dobře tolerovanou terapeutickou volbu v molekulárně neselektované populaci pacientů. Zajímavost této kazuistiky vyplývá z charakteristik pacienta – jedná se o pacienta s lokálními metodami neovlivnitelným jaterním postižením. I přes nízkou nádorovou nálož představuje toto orgánové postižení negativní prognostický faktor, jak ukázala post-hoc analýza studie RECOURSE (21). V souladu s tím jsou i velmi čerstvá data z ASCO 2024 potvrzující jaterní postižení jako negativní prognostický faktor (22). Pacienti léčení samotným trifluridin/tipiracilem dosáhli mediánu celkového přežití 6,5 měsíce, zatímco u kombinace s bevacizumabem byl zaznamenán mOS 10,4 měsíce (22). Tyto výsledky poskytují jasné odůvodnění pro nasazení bevacizumabu i poté, když jsme u pacienta dosáhli úspěchu v podobě dvou po sobě jdoucích stabilizací v celkovém trvání 8 měsíců od nasazení trifluridin/tipiracilu. V době vzniku této kazuistiky přesahuje parametr trvání odpovědi u tohoto pacienta 1 rok, přičemž je nutné zdůraznit, že je spojen s mnohem příznivějším profilem vedlejších účinků v porovnání s předchozími terapeutickými liniemi.

Preferenci podání růstových faktorů před redukcí u pacientů preferuji v případě absence jiných nežádoucích příhod dlouhodobě, neboť udržení dávkové denzity je spojeno s lepším celkovým přežitím, jak ukázala metaanalýza z roku 2013 (23). Kontroverzní krok představovalo ukončení režimu FOLFIRI při absenci radiologické progresy poté, co pacient absolvoval v květnu 2023 ERCP s následným poklesem bilirubinu. Jedním z faktorů ovlivňujícím naše rozhodnutí byla elevace enzymů AST a ALT nesouvisejících přímo s obstrukcí žlučových cest, roli hrály i osobní negativní zkušenosti s irinotekanem u pacientů po extenzivních chirurgických výkonech na játrech. Lze si velmi snadno představit jiné rozhodnutí multidisciplinární komise a pokračování v irinotekanovém režimu. Pokračování antiangiogenní terapie ve 2. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu také nabízí více variant; v České republice lze volit mezi bevacizumabem a afliberceptem. Nepřímé srovnání mezi těmito preparáty vycházející ze studie ML18147 (24) a studie VELOUR (25) však ukazuje v podstatě stejnou redukci rizika úmrtí (0,81 vs. 0,817), stejný rozdíl v celkovém přežití (1,4 vs. 1,5 měsíce). U afliberceptu však byla zaznamenána podstatně vyšší incidence hypertenze včetně hypertenze G3–4 (19% vs. 2%) nebo průjmu (19,3% vs. 10%) a osobně z těchto důvodů preferuji pokračování v léčbě bevacizumabem. Příznivý efekt trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem může také souviset s nízkou nádorovou náloží, jak naznačila explorativní analýza studie RECOURSE (21) z roku 2020. V souhrnu však tento případ ukazuje dobrou snášenlivost, snadno zvladatelný profil vedlejších účinků a schopnost dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Brno: Masarykova univerzita; 2005. [cit. 2024-6-12]. Available from: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007].
2. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. The New England Journal of Medicine. 2023;388(18):1657-1667.
3. Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2023;8(3):101558. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101558. Epub 2023 May 24. PMID: 37236086; PMCID: PMC10220270
4. Siravegna G, Bardelli A. Failure is not final: ctDNA-guided rechallenge therapy in colorectal cancer. Annals of Oncology. 2019;30(2):157-159.

5. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. JAMA Oncol. 2019;5:343-350.
6. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical CAVE trial. JAMA Oncol. 2021;7:1529-1535.
7. Ciardiello D, Martinelli E, Troiani T, et al. Anti-EGFR Rechallenge in Patients With Refractory ctDNA RAS/BRAF wt Metastatic Colorectal Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial. JAMA Netw Open. 2024;7(4):e245635. doi:10.1001/jama-networkopen.2024.5635.
8. Napolitano S, Martini G, Ciardiello D, et al. CAVE-2 (Cetuximab-Avelumab) mCRC: A Phase II Randomized Clinical Study of the Combination of Avelumab Plus Cetuximab as a Rechallenge Strategy in Pre-Treated RAS/BRAF Wild-Type mCRC Patients. Front Oncol. 2022;12:940523. doi: 10.3389/fonc.2022.940523.
9. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, 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.
10. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: an updated report from MyPathway, a multicentre, open-label, phase 2a multiple basket study. Lancet Oncol. 2019;20:518-530.

11. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):496-508. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00150-X. PMID: 37142372.
12. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun.* 2023;14:3332. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38032-4>.
13. Raghav KPS, Siena S, Kato T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. *JCO.* 2023;41:3501-350. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3501.
14. Nassar AH, Adib E, Kwiatkowski DJ. Distribution of KRAS (G12C) somatic mutations across race, sex, and cancer type. *N Engl J Med.* 2021;384:185-187.
15. Salem M, El-Refai S, Sha W, et al. Characterization of KRAS mutation variants and prevalence of KRAS-G12C in gastrointestinal malignancies. Presented at the ESMO Congress 2021, virtual meeting. 2021; September 16-21.
16. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *The New England Journal of Medicine.* 2023;388(1):44-54.
17. Garmez B, Gheeya J, Lin HY, et al. Clinical and Molecular Characterization of POLE Mutations as Predictive Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100267. doi: 10.1200/PO.21.00267. PMID: 35108036; PMCID: PMC8820927.
18. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Dec 1;109(12). doi: 10.1093/jnci/djx089. PMID: 29370427.
19. Garralda E, Hong D, Xu R, et al. SO-31 Long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion gastrointestinal (GI) cancer: An expanded dataset. *Annals of Oncology.* June 2022;33:S370.
20. Mayer RJ, Ohtsu A, Yoshino T, et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Final survival results of the phase III RECURSE trial. *JCO.* 2016;34:634-634. doi: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.634.
21. Tabernero J, Argiles G, Sobrero AF, et al. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. *ESMO Open.* 2020;5(4):e000752.
22. Tabernero J, Prager GW, Taieb J. Impact of colorectal liver metastasis (CRLM) in patients with mCRC receiving FTD/TPI with or without bevacizumab in the phase 3 SUNLIGHT Trial. *ASCO 2024 – Poster 3584.*
23. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2475-2484. doi: 10.1093/annonc/mdt226. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23788754; PMCID: PMC3841419.
24. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37.
25. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(28):3499-3506.