

prvního re-stagingu. Nicméně i zde existuje populace pacientů, která může zaznamenat delší PFS. Konkrétně ve studii byl 6měsíční PFS 15 % vs. 6 % ve prospěch experimentálního ramene. V současnosti ale nejsou známe prediktory, které by predikovaly déletrvající benefit z trifluridin/tipiracilu u pacientů s metastatickým karcinomem žaludku. Vzhledem k dobré klinické toleranci a oddálení doby do deteriorace klinického stavu pacienta byla doba trvání léčby delší v experimentálním rameni (12,1 týdne vs. 7,1 týdne) a současně doba do zhoršení stavu pacienta na PS > 2 WHO byla ve prospěch trifluridin/tipiracilu (4,3 měsíce vs. 2,3 měsíce, HR 0,69, $p = 0,00053$).

Odpověď na léčbu v populaci předléčených pacientů studie TAGS s poměrně chemo-rezistentním onemocněním byla nízká: ORR byl 4 % vs. 2 % ve prospěch experimentálního ramene. S ohledem na odpověď na terapii dominovala zejména stabilizace onemocnění (CR + PR + SD: 44 % vs. 14 %).

Trifluridin/tipiracil byl i v populaci pacientů s metastatickým karcinomem žaludku dobře tolerován a dominovala jeho známá hematologická toxicita (> G3 neutropenie: 34 % pacientů, > G3 anémie: 19 % pacientů a > G3 leukopenie: 9 % pacientů). Nicméně febrilní neutropenie byla přítomná pouze u 2 % pacientů v experimentálním rameni.

Kazuistika

Pacient, narozen v roce 1952 s anamnézou arteriální hypertenze a diabetes mellitus II. typu na PAD, byl během podzimu roku 2019 cestou spádové gastroenterologie vyšetřován pro dyspepsie horního typu, bez většího váhového úbytku. Při gastroskopii v prosinci 2019 mu byl verifikován adenokarcinom G3 distálního jícnu s infiltrací kardií. Doplněný staging byl bez průkazu vzdálené generalizace a onemocnění bylo hodnoceno jako cT3cN1-2M0.

Vzhledem k dobrému celkovému stavu pacienta byla v únoru 2020 zahájena perioperační chemoterapie režimem FLOT na spádovém onkologickém pracovišti. Pacient absolvoval plánované 4 cykly s průměrnou tolerancí a v dubnu 2020 podstoupil transthorakální resekci jícnu s ezofagogastroanastomózou a lymfadenektomií. V rámci definitivní histologie se jednalo o mucinózní adenokarcinom

G3, ypT3ypN3 (13 pozitivních lymfatických uzlin), skóre regrese dle Mandarda III. Po operaci pacient pokračoval v pooperační části režimu FLOT, kdy pro celkově horší toleranci (astenii, hematologická toxicita, neuropatie G2) absolvoval 3 cykly do července 2020 a následně byl dispenzarizován.

V rámci dispenzárních kontrol byl v březnu 2021 v rámci re-stagingu prokázán relaps onemocnění ve smyslu vícečetné generalizace do lymfatických uzlin a byla mu provedena lymfadenopatie v oblasti v. portae, retroperitonea, levého nadklíčku. Na původním onkologickém pracovišti byla v dubnu 2021 zahájena paliativní chemoterapie režimem FOLFIRI při současně prokázané HER2 negativitě onemocnění. Na terapii FOLFIRI byla popsána stabilizace onemocnění po 3 měsících, ale po 10. cyklu v lednu 2022 následně progresi onemocnění. Jednalo se o velikostní progresi retroperitoneálních lymfatických uzlin při stabilizaci v ostatních metastatických oblastech.

V lednu 2022 byl pacient předán k další terapii na Onkologickou kliniku FNKV. Výkonnostní stav pacienta byl v té době hodnocen jako PS 0 WHO, bez váhového poklesu při absolvované chemoterapii; s reziduální neuropatií G1–2 distálně, s převahou na dolních končetinách. Vedle již známého HER2 statutu bylo doplněno vyšetření exprese MMR proteinů, které bylo bez průkazu ztráty exprese (tj. MSS onemocnění), exprese PD-L1 CPS byla 17.

U pacienta, který byl v rámci metastatického onemocnění již předléčen režimem FOLFIRI, bylo do 2. linie systémové léčby požádáno o úhradu kombinace paclitaxel + ramucirumab. Pacient zahájil léčbu po schválení revizním lékařem v únoru 2022. V rámci prvního re-stagingu po 3 měsících systémové terapie byla popsána významná odpověď na terapii ve smyslu parciální odpovědi zejména v oblasti retroperitoneálních uzlin. Léčba paclitaxelem byla nicméně spojena s opětovným zhoršením již preexistující neuropatie, a proto byl paclitaxel vzhledem k neuropatii G2–3 po 3. cyklu kombinace vysazen a pacient dále pokračoval v monoterapii ramucirumabem další 3 měsíce. V tomto období došlo k mírnému zlepšení stran neuropatie (G2), na druhou stranu ale došlo k významné akceleraci hypertenze s nutností úpravy antihypertenzní medikace (terapie byla eskalována až na kombinaci 5 antihypertenziv).

Další re-staging onemocnění při léčbě ramucirumabem v srpnu 2022 prokázal progresi onemocnění prakticky ve všech původně postižených uzlinových oblastech. Stav pacienta byl nadále hodnocen jako PS 0 WHO.

Při volbě další řady systémové terapie bylo vzhledem k hodnotě PD-L1 CPS 17 rozhodnuto o monoterapii nivolumabem. Po schválení revizním lékařem zahájil pacient tuto léčbu ve 3. linii paliativní systémové léčby v září 2022. Již po 3 měsících terapie byla popsána významná odpověď v postižených uzlinách. Dle iRECIST se jednalo o iPR (-42 % proti baseline). Po 6 měsících imunoterapie nadále přetrvával stav iPR. Po 9 měsících imunoterapie v červenci 2023 byla ale dle re-stagingu popsána iUPD pro novou lézi (16 mm paraaortální uzlinu). Pacient byl klinicky stabilní, asymptomatický a pokračoval v další terapii nivolumabem až do doby konfirmačního CT v září 2023, kde byla pro další progresi velikosti paraaortálních uzlin terapie nivolumabem po 12 měsících ukončena. Celkově byla roční terapie nivolumabem u pacienta velmi dobře tolerována a vedla až k nečekaně dlouhé kontrole onemocnění.

I přes progresi na 3. řadě paliativní systémové terapie byl pacient nadále ve výkonnostním stavu PS 0 WHO s motivací k další terapii. Do 4. řady léčby byl zvolen trifluridin/tipiracil, který pacient opět po schválení terapie revizním lékařem začal užívat v říjnu 2023 v dávce 70 mg 2× denně. Tolerance léčby byla dle slov pacienta v zásadě uspokojivá, nicméně udával nauzeu, anorexii a únavu v době užívání medikace s rychlým návratem k normálu v době bez medikace. Z laboratorní toxicity byla přítomná opakovaně asymptomatická hematologická toxicita. První přehled po 3 měsících terapie prokázalo slibnou účinnost, kdy došlo k opětovné regresi velikosti postižených lymfatických uzlin, zejména retroperitonea; hodnoceno jako PR (-35 % od baseline). Pacient pokračoval v zavedené terapii trifluridin/tipiracilem až do července 2024, kde byla popsána progresi onemocnění, opět v oblasti lymfatických uzlin: progresi stávajících lymfatických uzlin, nová lymfadenopatie retroperitonea – paket paraaortálně vpravo až retrokaválně velikosti do 32 × 34 mm; progresi uzlin paraaortálně vlevo (16 mm, resp. 19 mm; původně 5 mm) (Obr. 1). Vzhledem k progresi