

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

