

Trifluridin/tipiracil ve 4. linii léčby metastatického karcinomu distálního jícnu a kardie

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Kazuistika popisuje případ pacienta s metastatickým karcinomem distálního jícnu a kardie, který v rámci metastatického onemocnění byl léčen několika řadami systémové léčby s opakovaným navozením léčebné odpovědi a kontroly onemocnění. V rámci čtvrté linie léčby trifluridin/tipiracilem byla pozorována léčebná odpověď výrazně převyšující odpověď na léčbu v registrační studii TAGS. Efektivní léčba trifluridin/tipiracilem současně nevedla ke zhoršení celkového stavu pacienta a měla minimální vliv na kvalitu života.

Klíčová slova: trifluridin/tipiracil, systémová léčba, metastatický karcinom žaludku.

Trifluridine/tipiracil in the 4th line treatment of metastatic distal esophageal and cardia cancer

This case report describes a patient with metastatic distal esophageal and cardia cancer who was treated with several lines of systemic therapy with repeated response and disease control. In the fourth-line, trifluridine/tipiracil treatment, a treatment response significantly superior to that observed in the TAGS registration study was observed. At the same time, effective trifluridine/tipiracil treatment did not lead to deterioration in the patient's general condition and had minimal impact on quality of life.

Key words: trifluridin/tipiracil, systemic therapy, metastatic gastric cancer.

Úvod

Metastatický karcinom žaludku je v současnosti nevléčitelné onemocnění, kde je cílem paliativní terapie navození kontroly onemocnění a ústup symptomů při současně co nejmenším negativním vlivu na kvalitu života pacientů. V minulosti měli pacienti s nádory žaludku po progresi na první, resp. druhé linii systémové léčby metastatického onemocnění velmi limitované možnosti další terapie.

Změna nastala po publikaci výsledků studie TAGS, která ve ≥ 3. linii léčby hodnotila trifluridin/tipiracil vůči placebu (1). Populace pacientů studie TAGS byla značně předlácená, předchozí dvě linie obdrželo přibližně 37 % pacientů, tři linie přibližně 37 % pacientů, a konečně více než čtyřmi liniemi léčby bylo léčeno přibližně 25 % pacientů. Studie zařadila celkem 507 pacientů v poměru 2:1 k expe-

rimentálnímu rameni (dávkování trifluridin/tipiracilu bylo identické jako v případě mCRC, tj. 35 mg/m² D1–5 a D8–12 v rámci 28denního cyklu) vs. k placebu.

I přes velmi předlácenou populaci pacientů vedla léčba trifluridin/tipiracilem k prodloužení mOS (5,7 měsíce vs. 3,6 měsíce, HR 0,69, $p = 0,00029$). V absolutních číslech se rozdíl dvou měsíců nemusí zdát významný, ale dle publikovaných výsledků studie existuje část pacientů, kteří mohou mít i déletrvající benefit z terapie. Konkrétně ve studii TAGS byl 12měsíční OS 21 % v experimentálním rameni a 13 % v rameni s placebem. Současně byl ve studii pozorován i statisticky signifikantní benefit v parametru PFS (2,0 měsíce vs. 1,8 měsíce, HR 0,57, $p < 0,0001$); samozřejmě z klinického pohledu je tento rozdíl zcela zanedbatelný a naopak většina pacientů progreduje v rámci

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):259-261

<https://doi.org/10.36290/on.2024.053>

Článek přijat redakcí: 14. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 8. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

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 známé 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.

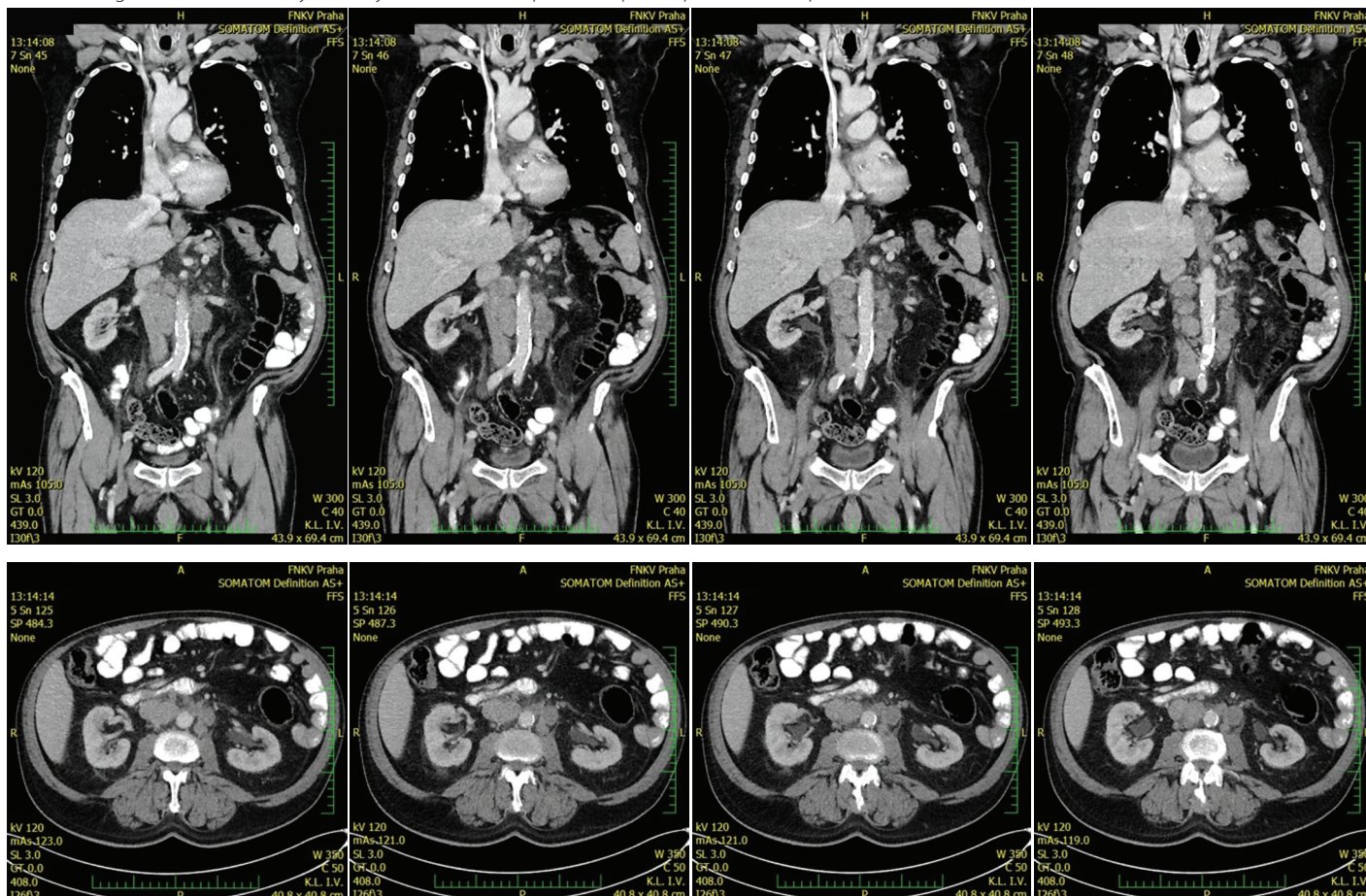
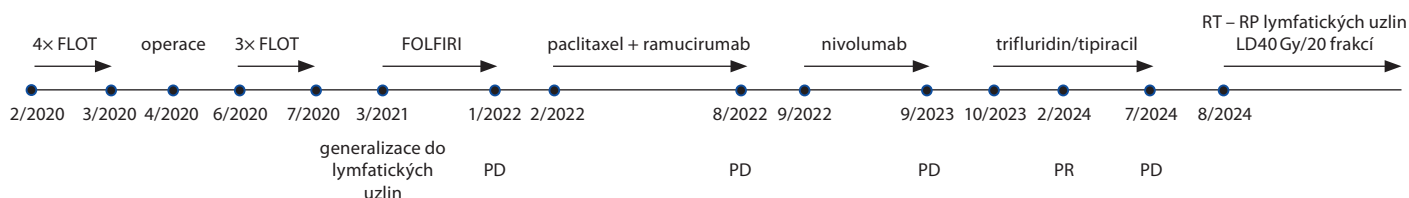
V lednu 2022 byl pacient předán k další terapii na Onkologickou kliniku FNKV. Výkonnostní stav pacienta byl v té době hodnocen jako PS 0 WHO, bez váhového poklesu při absolvované chemoterapii; s reziduální neuropatií G1–2 distálně, s převahou na dolních končetinách. Vedle již známého HER2 statutu bylo 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 přezetření 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 progresie onemocnění, opět v oblasti lymfatických uzlin: progresie stávajících lymfatických uzlin, nová lymfadenopatie retroperitonea – paket paraaortálně vpravo až retrokaválně velikosti do 32 × 34 mm; progresie uzlin paraaortálně vlevo (16 mm, resp. 19 mm; původně 5 mm) (Obr. 1). Vzhledem k progresi

Obr. 1. Progrese onemocnění v lymfatických uzlinách retroperitonea po terapii trifluridin/tipiracilem v červenci 2024**Obr. 2.** Lonsurf ve 4. linii mGC – vývoj léčby

onemocnění byla po 9 měsících terapie trifluridin/tipiracilem tato léčba ukončena.

I přes další progresi onemocnění byl pacient nadále ve výborném celkovém stavu, PS 0 WHO. S vědomím omezených možností další systémové terapie (a navíc pacient byl na systémové onkologické léčbě prakticky kontinuálně od března 2021) byla u pacienta indikována paliativní radioterapie retroperitoneálních lymfatických uzlin s následnou dispenzarizací a plánovaným přešetřením v budoucnosti.

Závěr

Kazuistika pacienta popisuje případ kontroly metastatického onemocnění trifluridin/tipiracilem podávaným ve 4. linii léčby. Dosažený PFS u pacienta byl 9 měsíců, což je výrazně delší doba než v případě registrační studie TAGS (mPFS 2,0 měsíce), kde navíc byli zařazeni i méně předléčení pacienti s progresí pouze na dvou liniích systémové léčby. Na druhou stranu je potřeba konstatovat, že generalizace pacienta je po celou dobu přítomná pouze

v lymfatických uzlinách, co je jistě prognosticky příznivější lokalita ve srovnání s nejčastější jaterní a peritoneální disseminací. Celkově je pacient s metastatickým onemocněním na terapii již téměř 3,5 roku, léčba je spojena s dlouhodobou kontrolou onemocnění a ze strany pacienta s akceptovatelnou toxicitou. Vzhledem k dalším novým možnostem systémové terapie, které nám umožňují sekvenční terapii, můžeme u části pacientů dosáhnout i dlouhodobou kontrolu onemocnění.

LITERATURA

1. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, pla-

cebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018;19(12):e668. doi: 10.1016/

S1470-2045 (18)30843-X. PMID: 30355453.