

Kazuistika pacienta s dlouhodobým efektem trifludinu/tipiracilu

Anna Nohejlová Medková

Onkologická klinika FN v Motole a 2. lékařská fakulta UK, Praha

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější zhoubná onemocnění v České republice. Za poslední dekády se výrazně posunula jeho terapie, která prodlužuje celkové přežití pacientů. V roce 2016 byl na základě studie RECURSE registrován nový lék pro předléčené pacienty – trifludin/tipiracil (TAS-102), který oproti placebu prodlužuje celkové přežití bez zhoršení kvality života. Uvádíme případ pacienta, jenž dlouhodobě profituje z této terapie.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, trifludin/tipiracil, kvalita života.

Case report of a patient with a long-term effect trifludine/tipiracil

Colorectal cancer is among the most common malignancies in the Czech Republic. Over the past decades, significant advances in its treatment have been achieved, leading to prolonged overall survival of patients. In 2016, based on the results of the RECURSE study, a new drug for pretreated patients – trifluridine/tipiracil (TAS-102), was approved. Compared to placebo, it prolongs overall survival without compromising quality of life. We present the case of a patient who has experienced long-term benefits from this therapy.

Key words: colorectal cancer, trifluridine/tipiracil, quality of life.

Úvod

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější zhoubná onemocnění v České republice i celosvětově. Za poslední dekády se zlepšila prognóza pacientů díky novým léčebným metodám (systémová terapie, chirurgická léčba) i pro pacienty s metastatickým onemocněním. Již od roku 2016 je pro předléčené pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem k dispozici lék trifludin/tipiracil (TAS-102). Lék byl registrován na základě dat s placebem kontrolované, randomizované studie RECURSE. Do studie byli zařazeni pacienti s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinomem, jedna skupina dostávala placebo a druhá zkoušený lék, v obou ramenech měli pacienti nejlepší možnou podpůrnou léčbu. Primárním cílem této studie bylo celkové přežití, dále byl mimo jiné hodnocen čas do zhoršení výkonnostního

stavu (PS, ECOG). Medián celkového přežití ve skupině s trifludin/tipiracilem byl 7,1 měsíce a ve skupině s placebem 5,3 měsíce. Přínos trifludin/tipiracilu na celkové přežití byl zaznamenán prakticky ve všech podskupinách. Medián přežití bez progresu činil ve skupině s trifludin/tipiracilem 2,0 měsíce oproti 1,7 měsíce ve skupině s placebem. Přidání léčby trifludin/tipiracilu k nejlepší podpůrné péči ve srovnání s placebem a nejlepší podpůrnou péčí vedlo k významnému zpomalení zhoršení výkonnostního stavu podle ECOG z výchozí hodnoty 0 nebo 1 na hodnotu 2 nebo vyšší. Medián doby do dosažení výkonnostního stavu ECOG 2 nebo vyšší byl 5,7 měsíce ve skupině s trifludin/tipiracilem oproti 4,0 měsícům ve skupině s placebem (1). Na základě toho byl lék trifludin/tipiracil postupně zaveden do praxe pro pacienty léčené standardními režimy chemo-

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*. 2025;19(1):38-41
<https://doi.org/10.36290/xon.2025.009>
Článek přijat redakcí: 21. 12. 2024
Článek přijat k tisku: 5. 1. 2025

MUDr. Anna Nohejlová Medková
anna.nohejlova@fnmotol.cz

INZERCE

terapie na bázi fluoropyrimidinů v kombinaci s antiVEGF či antiEGFR léčbou (2).

Popis případu

Uvádíme kazuistiku pacienta s kolorektálním karcinomem, který dlouhodobě profituje z terapie trifluridin/tipiracilem za dobré kvality života. Nemocný byl diagnostikován s kolorektálním karcinomem v roce 2014 ve věku 65 let. Původem Slovák, ale již od mládí žil na území České republiky a pracoval jako stavební dělník, na stavbě byl zvyklý kouřit až 20 cigaret za den. Přestože vykonával těžkou práci, zároveň sportoval. I v průběhu onkologické terapie se věnuje sportu a nyní, ve věku 75 let pravidelně cvičí. Má několik sourozenců a jednu dceru. Jedna jeho sestra, žijící na Slovensku, zemřela nedávno na metastatický karcinom prsu, jiná onkologická onemocnění se v rodině nevyskytla. Před diagnózou kolorektálního karcinomu byl zdravý. Pouze v 50 letech prodělal hernioplastiku v pravém třísele.

Pro obtíže s vyprazdňováním stolice – střídání zácpy a průjmů, krev ve stolici a hubnutí byl odeslán praktickým lékařem ke kolonoskopii, kde byl zjištěn stenozující tumor v sigmoideu v rozsahu 16–23 cm od anu. Byl přijat k operaci, kdy mu v prosinci 2014 byla provedena resekce sigmoidea, lymfadenektomie a primární descendorektoanastomóza. Z histologie vyšel invazivní mucinózní karcinom grade 3 s angioinvasí infiltrativně prorůstající stěnou střevní až do subserózy, v jedné lokalitě bylo zastiženo prorůstání karcinomu na povrch viscerálního peritonea, okraje resekátu byly bez nádoru. Bylo vyšetřeno celkem 10 lymfatických uzlin a v žádné z nich nebyl zastiženo nádor. Molekulární vyšetření potvrdilo mutaci v genu K-RAS, bez mutace BRAF a bez známek mikrosatelitové instability. Podle TNM klasifikace byl nádor hodnocen jako pT4pN0(10/0)M0 II. klinického stadia.

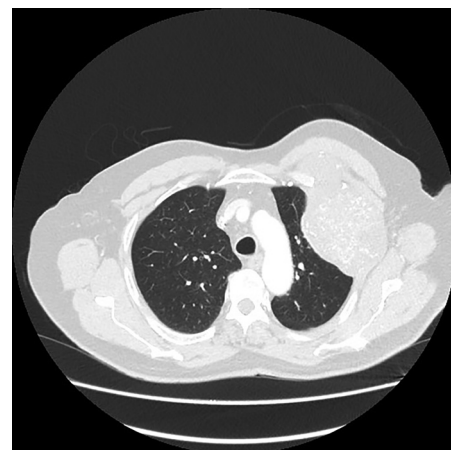
Pooperačně došlo ke komplikacím charakteru dehiscence anastomózy a poškození levého ureteru, vyžadující opakovanou revizi dutiny břišní, s vícečetnou drenáží, suturou píštěle, s nutností založení terminální axiální transversostomie. Po zvládnutí pooperačních komplikací byl pacient odeslán na Onkologickou kliniku. S ohledem na stadium onemocnění byl indikován k 12 cyklům adjuvantní chemoterapie mFOLFOX6, absolvo-

val celkem 11 cyklů do srpna 2015. Poslední, 12. cyklus, nemohl být podán pro ileus tenkého střeva způsobený břišními adhezemi. Kromě chirurgické komplikace byla tolerance léčby dobrá, bez známek hematologické toxicity či polyneuropatie po chemoterapii.

Následně byl dispenzarizován v onkologické ambulanci. V březnu 2016 mu byl během kolonoskopie snesen přísedlý benigní polyp colon sigmoideum. Rok poté, v březnu 2017, bylo na CT popsáno ložisko na plicích vlevo v horním laloku, s ohledem na tříletý odstup od ukončené onkologické léčby byl indikován k punkční biopsii pod CT kontrolou. Histologicky byl verifikován mucinózní karcinom metastatického původu primárně z gastrointestinálního traktu (GIT) a pro solitární metastázu byla provedena v červnu 2017 klínovitá resekce horního laloku levé plic. Nebyla podána systémová terapie na přání pacienta a nemocný docházel na pravidelné kontroly. V březnu 2018 mu byl snesen low grade tubulární adenom z oblasti colon descendens. Kontrolní koloskopie po roce byla s normálním nálezem.

Na CT hrudníku z července 2019 se v místě pooperačních změn po klínovité resekci objevila v hrudní stěně osteolytickosklerotická metastáza s měkkotkáňovou složkou ve 3. mezižebří, propagující se více do hrudní dutiny, zevně splývající s m. pectoralis minor. Došlo i k další progresi onemocnění v plicích, objevila se vícečetná ložiska, dále byly na CT popisované zvětšené lymfatické uzliny v axilách a jaterním hilu. V laboratoři byl i vzestup tumor markerů CEA a CA 19-9. S ohledem na systémovou progresi byl nemocný indikován k paliativní terapii první linie mFOLFOX6 a bevacizumabem. A zároveň k paliativní radioterapii na oblast osteolytické metastázy. Byla aplikována celková dávka 20,0 Gy v 5 frakcích. Chemoterapie s biologickou léčbou byla ukončena po 7 cyklech pro progresi onemocnění v prosinci 2019. Pacient poté zahájil paliativní léčbu druhé linie FOLFIRI a afliberceptem, která musela být po druhém cyklu ukončena pro krvácení z konečníku na podkladě krvácení z hemeroidů, které se v průběhu další onkologické léčby opakovalo. I přes tyto komplikace absolvoval pacient celkem 70. cyklů chemoterapie FOLFIRI do ledna 2023. Tolerance léčby byla dobrá, bez projevů hematologické toxicity či průjmů.

Obr. 1. Hrudník



V lednu 2023 došlo dle CT vyšetření k další progresi onemocnění. Pacient byl nejprve screenován do klinické studie, ale následně byl ze screeningu vyřazen pro nevyhovující parametry. Proto byl indikován k terapii 3. linie trifluridin/tipiracilem, v monoterapii pro kontraindikace bevacizumabu (opakovaně krvácení z GIT). Toho času má za sebou 23. cyklů terapie. To významně přesahuje medián doby do progresu (PFS) i celkového přežití (OS).

Podle pravidelně prováděných CT vyšetření došlo ke stabilizaci onemocnění, v laboratoři se snižuje hladina nádorových markerů CEA i CA 19-9.

Tolerance léčby je dobrá. Zahájil doporučeným dávkováním 35 mg/m². Od 3. cyklu redukuje dávky pro neutropenii a od 5. cyklu je pacient zároveň zajištěn filgrastinem (granulocyty stimulujícím faktorem), od té doby nebylo nutné dávku dále redukovat ani cyklus odkládat. Průměrně jedenkrát za 3 měsíce je potřeba pacientovi podat transfuze erytrocytů pro anémii. Hematologická toxicita byla nejčastějším nežádoucím účinkem i v klinických studiích (3). V poslední době si stěžuje na podrážděnost v dny, kdy užívá trifluridine/tipiracil.

Diskuze

Trifluridin/tipiracil je nyní standardem léčby pacientů předlčených pro kolorektální karcinom, naše zkušenosti s tolerancí tohoto preparátu jsou dobré. Při explorativní analýze podskupin pacientů léčených ve studii RECURSE byly jako nejlepší prognostické faktory identifikovány absence jaterních metastáz při randomizaci, pacienti s méně než 3 lokalitami metastáz a dobou

do vzniku metastáz 18 a více měsíců od diagnózy (4). Všechny tyto faktory splňuje i náš pacient.

V současné době má trifluridin/tipiracil schválenou rovněž indikaci v kombinaci s bevacizumabem na základě výsledků studie SUNLIGHT, kde byli pacienti randomizováni do dvou ramen – trifluridin/tipiracil a trifluridin/tipiracil s bevacizumabem. Pacienti v rameni s bevacizumabem dosáhli prodloužení OS o více než tři měsíce (mOS 7,5 měsíce oproti mOS 10,8 měsíců) (5). U uvedeného pacienta

nebyla tato kombinace v době zahájení léčby ještě schválena, zároveň pro opakované krvácení z konečníku při krátké terapii afliberceptem v předchozí linii jsme ani posléze o terapii s antiVEGF protilátkou neuvažovali.

Závěr

Na výše uvedeném případě demonstrujeme, že pacienti s pokročilým kolorektálním karcinomem mohou dosáhnout dlouhodobé stabilizace onemocnění a prodloužení celkového přežití. Trifluridin/tipiracil je perorální

cytostatikum, které zlepšuje výsledky léčby pacientů s kolorektálním karcinomem bez negativního dopadu na kvalitu života. To často dovoluje při progresi onemocnění pokračovat v další onkologické terapii. Na dokreslení pozitivního vlivu na našeho pacienta: pro dobrou kvalitu života tohoto nemocného svědčí mimo jiné i to, že je možné ho potkat prakticky každý den v nemocniční jídelně, která je otevřená i pro veřejnost. Je vdovec, dcera bydlí v Plzni. Návštěvu kantýny má nejen jako zdroj teplého jídla, ale také společenskou událost.

LITERATURA

1. Robert JM, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer N Engl J Med. 2015;372:1909-1919.
2. Available from: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/asd-4-zhoubny-novotvar-kolorekta-c18-20/>.

3. Yoshino T, Cleary JM, Van Cutsem E, et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECURSE and J003 trials, Annals of Oncology. Ann Oncol. 2020;31(1):88-95. doi: 10.1016/j.jannonc.2019.10.005. PMID: 31912801; PMCID: PMC7491979.
4. Tabernero J, Argiles G, Sobrero AF. Effect of trifluridine/tipira-

cil in patients treated in RECURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. ESMO Open. 2020;5(4):e000752. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000752. PMID: 32817131; PMCID: PMC7440836.

5. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer, N Engl J Med. 2023;388:1657-1667.