

# Konsenzuální doporučené postupy ESMO pro léčbu pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem

Tlapáková J.

Redakce AM Review, Praha

Nedávno byla publikována nová verze konsenzuálních guidelines European Society for Medical Oncology (ESMO), která vznikla na základě aktuálně dostupných důkazů a jež má napomoci při léčbě a péči o pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem (metastatic colorectal cancer – mCRC).

## Prof. Petruželka: Co nejvýznamnějšího guidelines přináší?

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., přednostka Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, považuje za zásadní zdůraznění významu funkčních multidisciplinárních týmů (MDT), které jsou podmínkou optimálního výběru léčebné strategie. Členy MDT jsou chirurg erudovaný v peritoneálním přístupu a hepatobiliární chirurg – a pokud je třeba, pak i plicní chirurg. Obligatorní součástí MDT je patolog, radiolog a onkologové s erudicí interní a radiační onkologie. S nárůstem využívání lokoregionálních modalit vzrůstá potřeba přítomnosti intervenčního radiologa a odborníka pro nukleární medicínu. V ideální situaci by měli být pacienti soustředováni do specializovaných center, pokud to není možné, měla by být definována spolupráce s takovými centry, tedy virtuální MDT. Každý MDT by měl mít možnost vkládat do místního nebo národního registru nemocné s neobvyklým průběhem nemoci a řešením jejich diagnózy. MDT by se měl podílet na iniciální rozvaze, stagingu a celém diagnosticko-terapeutickému rozhodovacím procesu na začátku léčby i v jejím průběhu. Zdůrazněno je pravidelné vyhodnocení možnosti integrace lokoregionálních ablačních metod.

Klíčovým rozhodnutím MDT je určit, zda se jedná o iniciálně jednoznačně resekabilní, nebo o neresekabilní onemocnění, a vyhodnotit možnost resekce při synchronních metastázách či při oligometastatickém onemocnění (OMD). U nemocných vyhodnocených jako definitivně neresekabilní je návrh další léčby zodpovědností interních onkologů po diskuzi s MDT. Zařazení OMD jako samostatné problémové jednotky mCRC je jednoznačným signálem o nutnosti vyčlenit toto onemocnění a použít odlišnou strategii léčby. OMD je charakterizováno lokalizací choroby v omezeném počtu metastatických ložisek, u kterých přináší lokoregionální terapie zlepšení léčebného výsledku. Iniciální léčbou je systémová terapie.

Pokud se týká základních režimů chemoterapie – FOLFOX, FOLFIRI a CAPOX – v kombinaci s cílenou léčbou (cetuximabem, panitumumabem/bevacizumabem, afliberceptem, ramucirumabem) nedochází k zásadním změnám. Novou plně akceptovanou kombinací zejména pro konverzní léčbu je FOLFOXIRI + bevacizumab. Nově se mezi léčebnými metodami objevuje hypertermická peritoneální chemoterapie (HIPEC). Chirurgickou cytoredukcí a HIPEC lze zvažovat u nemocných s limitovaným peritoneálním postižením ve specializovaných centrech, která mají klinické zkušenosti s touto metodou.

## MUDr. Tomášek: Jak se mění paradigma vyšších linií léčby mCRC?

Podle MUDr. Jiřího Tomáška, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu, Brno, je klinický obraz pacientů s mCRC velmi

Tato aktualita byla podpořena společností Servier.



Jana Tlapáková

Redakce AM Review

Ambit Media, a. s.

Klicperova 604/8

150 00 Praha 5

e-mail: jana.tlapakova@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 11. 2016

různorodý. S velkou mírou zjednodušení lze říci, že jsou nádory „hodné“, které se neprojevují žádnými symptomy, a potíže způsobuje maximálně vlastní protinádorová léčba. Na druhé straně jsou nádory „zlé“, které provází celé spektrum možných komplikací. Existuje velká skupina pacientů, kteří postupně procházejí 1., 2. nebo i 3. linií léčby a nakonec jsou u nich vyčerpány obvyklé možnosti cytostatické a také cílené léčby. Významná část z nich je v dobrém výkonostním stavu a má zájem o další protinádorovou terapii. Reálným cílem v pozdějších liniích léčby je udržení nemoci pod kontrolou ve smyslu pozastavení, udržení kvality života a výkonostního stavu.

Je nutné zmínit, že pokroky v léčbě mCRC se neodehrávají po velkých skocích, ale naopak po malých krocích, což lze vyjádřit jako zlepšování celkového přežití nebo přežití bez progresu vždy o několik málo měsíců. Zřetězení těchto malých kroků ale vede k přežití v mediánu kolem 2,5 roku, což znamená, že polovina pacientů žije déle než zmíněnou dobu. Na tomto pokroku se podílí také léčba ve vyšších liniích. V běžné praxi se již řadu měsíců využívá perorální multikinázový inhibitor regorafenib, který v klinické studii fáze III prokázal zlepšení celkového přežití a také udržení kvality ži-

vota proti placebu. Tento lék má ale významnou toxicitu, což vede k určitým pochybám, zda je doporučené dávkování 160 mg/den celkem 21 dnů s následnou pauzou 7 dnů optimální. V ESMO doporučeních je zmíněno, že v některých regionech lékaři často zahajují léčbu nižší dávkou, kterou podle tolerance eskalují. Patří sem i ČR. Je nutné také zmínit, že výsledky z reálné praxe v ČR jsou lepší proti registrační studii regorafenibu. Vyplývá to z analýzy registru CORECT.

Novým přípravkem, který prokázal účinnost u pacientů s jinak vyčerpanou léčbou, je perorální kombinovaný lék trifluridin a tipiracil. Ten vede k obdobnému prodloužení celkového přežití jako regorafenib, ale má příznivější profil nežádoucích účinků. Významná je hematologická toxicita, nehematologické nežádoucí účinky jsou málo významné. Vzhledem k špatné prognóze pacientů je benefit z léčby relativně vysoký, signifikantní je oddálení zhoršení výkonnostního stavu proti placebu a účinnost ve všech podskupinách pacientů, jak byly definovány v registrační studii. Kombinovaný lék trifluridin a tipiracil tedy bude další dobrou léčebnou možností pro naše pacienty s mCRC.

## Vybíráme z konsenzuálních doporučených postupů ESMO pro léčbu pacientů s mCRC

### Souhrn doporučení pro léčbu metastatického onemocnění

#### Doporučení 18: 1. linie kombinované systémové léčby v závislosti na použití cíleného léku

- Biologika (cílené léky) jsou indikována v 1. linii léčby u většiny pacientů, pokud neexistuje kontraindikace [I, A].
- Anti-VEGF protilátka bevacizumab by měla být používána v kombinaci s:
  - cytotoxickými dublety FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI;
  - cytotoxickým tripletem FOLFOXIRI u vybraných motivovaných pacientů v dobré kondici, kde je cytoredukce (zmenšení nádoru) cílem, a potenciálně také u pacientů v dobré kondici s mutací *BRAF* [II, B];
  - se samotným fluoropyrimidinem u pacientů, kteří netolerují agresivní léčbu [I, B].
- Anti-EGFR protilátky by měly být používány v kombinaci s:

- FOLFOX/FOLFIRI [I, A];
- naopak by neměly být kombinovány s režimy na bázi kapecitabinu a bolusové aplikace 5-FU [I, E].

#### Doporučení 19: Udržovací léčba

- U pacientů užívajících jako indukční léčbu FOLFOX nebo CAPOX + terapii na bázi bevacizumabu by měla být zvažována udržovací léčba po šesti cyklech CAPOX nebo osmi cyklech FOLFOX. Optimální udržovací léčbu představuje kombinace s fluoropyrimidinem (+ bevacizumabem). Bevacizumab v monoterapii se nedoporučuje [I, B].
- Pacienti užívající FOLFIRI mohou pokračovat minimálně v indukční léčbě tak dlouho, dokud pokračuje redukce velikosti nádoru a léčba je tolerovatelná [V, B].
- U pacientů, kteří dostávali iniciálně FOLFOXIRI ± bevacizumab, může být jako udržovací léčba zvažována kombinace fluoropyrimidinu + bevacizumabu (jako tomu bylo v pilotních studiích zkoumajících FOLFOXIRI).
- U pacientů, kteří dostávali iniciálně monoterapii fluoropyrimidinem (+ bevacizumabem), by měla být zachována indukční léčba [V, A]. Nezbytná je ovšem individualizace a diskuze s pacientem [V, A].
- Při radiologické progresi nebo při prvních známkách zhoršení symptomů musí být znovu nasazena iniciální indukční terapie nebo 2. linie léčby. V případě 2. linie by mělo být opětovně nasazení iniciální indukční terapie součástí komplexní strategie tak dlouho, dokud se neprojeví reziduální toxicita [III, B].

#### Doporučení 20: 2. linie kombinované léčby s cílenými léky

- U pacientů, kteří dosud neužívali bevacizumab, je třeba v 2. linii zvážit antiangiogenní léčbu (bevacizumab nebo aflibercept) [I, A]. Použití afliberceptu by mělo být omezeno na kombinaci s FOLFIRI, a to u pacientů progredujících při režimu obsahujícím oxaliplatinu [I, A].
- U pacientů, kteří dostávali bevacizumab v 1. linii, by měla být zvažována léčba:
  - bevacizumabem kontinuálně [I, A];
  - afliberceptem nebo ramucirumabem (v kombinaci s FOLFIRI), pokud

byli léčeni v 1. linii režimem s oxaliplatinou [I, A];

- anti-EGFR protilátkami v kombinaci s FOLFIRI/irinotekanem v případě onemocnění *RAS* wild type (*BRAF* wild type);
- relativní výhoda anti-EGFR protilátek je v pozdějších liniích podobná jako ve 2. linii [II, A].
- U pacientů, kteří rychle progredují při režimu s bevacizumabem v 1. linii, by měla být zvažována léčba afliberceptem nebo ramucirumabem (pouze v kombinaci s FOLFIRI) [II, B], a v případě pacientů s onemocněním *RAS* wild type a dosud neléčených anti-EGFR terapií pak léčba anti-EGFR protilátkami, pokud možno v kombinaci s chemoterapií [II, B].

#### Doporučení 21: 3. linie léčby

- U pacientů s onemocněním *RAS* wild type a *BRAF* wild type, kteří dosud nebyli léčeni anti-EGFR protilátkami, by měla být zvažována léčba cetuximabem nebo panitumumabem:
  - cetuximab a panitumumab jsou v monoterapii stejně účinné [I, A];
  - u pacientů refrakterních k irinotekanu je efektivnější kombinace cetuximabu + irinotekanu než samotný cetuximab [II, B];
  - neexistuje žádný jednoznačný důkaz pro podávání alternativní anti-EGFR protilátky, pokud je pacient refrakterní k jedné z nich [I, C].
- Regorafenib je doporučován u pacientů předléčených fluoropyrimidinem, oxaliplatinou, irinotekanem, bevacizumabem a u pacientů s onemocněním *RAS* wild type dříve léčených anti-EGFR protilátkami [I, B]:
  - pokud jde o celkové přežití, regorafenib je superiorní vůči placebu, ačkoli existují obavy týkající se toxicity u křehkých pacientů.
- Trifluridin/tipiracil je novou možností terapie u pacientů předléčených fluoropyrimidinem, oxaliplatinou, irinotekanem, bevacizumabem a u pacientů s onemocněním *RAS* wild type dříve léčených anti-EGFR protilátkami [I, B].

Převzato z AM Review 19–20/2016 – redakčně zkráceno.