

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Metastasiertes Sigmakarzinom: Ein Patientenfallbericht

Patientenanamnese

Bei dem vorliegenden Patientenfallbericht handelt es sich um einen 70-jährigen männlichen Patienten aus Wien (83 kg, 181 cm, ECOG 0). Die früheren Erkrankungen des Patienten waren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie sowie eine stabile koronare Herzerkrankung.

Sozial- und Familienanamnese: In der Familie hatte nur der Onkel mütterlicherseits ein Blasenkarzinom, dieser war starker Raucher. Sonst sind keine Krebsfälle innerhalb der Familie bekannt.

Vegetative Anamnese: Der Patient war ehemaliger Raucher (ca. 30 Packungen/Jahr, vor 20 Jahren bereits aufgehört) und wies einen sehr geringen Alkoholkonsum mit 2–3 Gläsern Rotwein im Jahr auf. Der Harnstatus war bland. Die Stuhlgewohnheiten waren unregelmäßig, mit abwechselnd Obstipation und Diarrhö (paradoxe Diarrhö), und der Patient zeigte einen reduzierten Appetit. Wegen unspezifischer Bauchschmerzen, die in die linke Leiste ausstrahlten, konnte der Patient nur schlecht schlafen. Innerhalb von drei Monaten hatte der Patient 4 kg an Gewicht verloren.

Epikrise

Ende 2017 bemerkte der Patient, dass er sich zunehmend müde und abgeschlagen fühlte. Er berichtete über unregelmäßige Stuhlgewohnheiten und über abwechselnde Obstipation und Diarrhö (paradoxe Diarrhö) sowie über Blähungen (Meteorismus). Weiters litt er seit einigen Wochen an unklaren diffusen Bauchschmerzen, die in die linke Leiste ausstrahlten. Schließlich suchte der Patient – auf Drängen seiner Frau – den Hausarzt in Wien auf. Die Blutabnahme offenbarte eine mikrozytäre hypochrome Eisenmangelanämie.

Auf Nachfrage des Hausarztes verneinte der Patient Blutbeimengungen oder Blutauflagerungen am Stuhl. Klinisch schloss der Hausarzt Hämorrhoiden und Hernien aus. Bei Verdacht auf ein Sigmakarzinom empfahl der Hausarzt dem Patienten, eine Computertomografie des Abdomens durchzuführen. Die CT zeigte eine hochgradig suspekta Raumforderung im Bereich des Colon sigmoideum mit Leberläsionen in den Segmenten V + VI. Die Biopsie der Leber bestätigte den Verdacht eines Sigmakarzinoms. Vom Tumor-Biopsat wurde eine molekulare Analyse durchgeführt. Das molekulare Profil des Karzinoms war RAS und BRAF Wildtyp sowie Mikrosatelliten stabil (MSS).

Onkologische Anamnese und Therapie

Zusammenfassend bestand beim Patienten ein Sigmakarzinom mit Metastasierung in die Leber (Segmente V + VI). Laut Chirurgie waren die Lebermetastasen nicht operabel. Somit wurde eine systemische palliative Chemotherapie als Behandlungsstrategie im interdisziplinären Tumorboard beschlossen.

Die eingeleiteten systemischen Chemotherapien im palliativen Setting setzten sich aus folgenden Schemata zusammen:

- 1st line FOLFIRI + Cetuximab: 6 Zyklen (12 x Gaben): 01.2018 – 06.2018
- 2nd line FOLFOX + Bevacizumab: 3 Zyklen (6 x Gaben): 07.2018 – 09.2018
- 3rd line Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®): 8 Zyklen: 10.2018 – 07.2019
- Rechallenge mit FOLFIRI + Cetuximab: seit 08.2019 (stable disease)



Assoz.-Prof. Priv.-Doz.
Dr. Gerald Prager



Dr. med. univ. Hossein
Taghizadeh

Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Evidenzbasierte Therapiesequenz: Basierend auf der wegweisenden klinischen Phase-III-Studie FIRE-3¹ wurde im Jänner beim Patienten, nach Ausschluss von laborchemischen und klinischen Kontraindikationen, eine systemische palliative Chemotherapie mit FOLFIRI + Cetuximab eingeleitet. Nach drei Monaten zeigte sich im Verlaufs-CT eine stabile Erkrankung (stable disease, SD). Die Therapie war insgesamt gut verträglich, jedoch führte Cetuximab zum Cetuximab-associated Skin Rash und zu Aknebildung im Gesicht, die mittels Minocyclin-Tabletten und Erythromycin-Gesichtscreme kontrollierbar war.

Im Juni 2018 zeigte sich eine Krankheitsprogression (progressive disease, PD) mit neu aufgetretenen Lungenmetastasen im rechten Lungenoberlappen. Folglich wurde gemäß der Phase-III-Studie E3200² die systemische Chemotherapie in der Zweitlinie auf FOLFOX + Bevacizumab umgestellt. Insgesamt wurde die Therapie aufgrund der Oxaliplatin-induzierten peripheren Neuropathie (OIPN) schlecht vertragen. Zudem zeigte sich nach drei Monaten eine PD mit neuen bilobären Lebermetastasen.

Aus diesem Grund wurde beschlossen, die Therapie guidelinekonform auf Trifluridin/Tipiracil umzustellen.³ Der Patient wies vor der Behandlung einen ECOG Status von 0 auf. Die Basis dieser Entscheidung war die internationale, doppelblind randomisierte Phase-III-Studie RECURSE⁴: Diese Studie zeigte auf, dass Trifluridin/Tipiracil in der Drittlinie das Gesamtüberleben von Kolorektalkarzinom-Patienten auf 7,2 Monate verlängert vs. Placebo mit 5,2 Monaten. Die HR für Versterben lag unter Trifluridin/Tipiracil bei 0,69 (95 % KI = 0,59–0,81; $p < 0,0001$).⁵ Insgesamt wurden dem Patienten 8 Zyklen Trifluridin/Tipiracil in der Drittlinie verabreicht. Unter dieser Therapie war das Karzinom von Oktober 2018 bis Juli 2019 stabil.

Schema der Einnahme von Trifluridin/Tipiracil⁵: 70–0–70 mg d 1–5, d 8–12, q = 28d (Trifluridin/Tipiracil 15 mg 2–0–2 und 20 mg 2–0–2), insgesamt 8 Zyklen verabreicht. Trifluridin/Tipiracil wurde verabreicht, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) > 1.5 und die Thrombozyten > 75 G/L waren. Es wurden keine Dosisreduktionen bei diesem Patienten vorgenommen.

Stabilisierung der Erkrankung nach Einleiten einer Viertlinientherapie: Dem bekannten Nebenwirkungsprofil entsprechend kam es unter Trifluridin/Tipiracil zu Neutropenien höheren Grades, die mit der Gabe von peg-G-CSF am Tag 13 in jedem Zyklus kontrollierbar waren. Im Juli 2019 wurde eine PD festgestellt, sodass eine Rechallenge mit FOLFIRI + Cetuximab versucht wurde, da die Voraussetzung durch den Erhalt des guten Allgemeinzustandes (ECOG PS 0) während der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gegeben war. Diese Therapie läuft seit August 2019 und darunter ist der Patient zurzeit stabil. Unter der Rechallenge-Therapie kam es erneut zu Skin Rash und Aknebildung im Brustbereich und im Gesicht; die Nebenwirkungen der Haut waren mit der Supportivtherapie (Minostad und Erythromycin-Gel) gut kontrollierbar.

Fazit

Dieses Fallbeispiel zeigt einen Patienten mit einer aggressiven Tumorbilologie, da die State-of-the-art Erstlinien- und die Zweitlinientherapie bei ihm kaum gewirkt haben. Trotz des Versagens der fluoropyrimidin-basierten systemischen Chemo-

therapie in der ersten und zweiten Linie, konnte mit Trifluridin/Tipiracil aufgrund eines neuartigen mode of action⁵ eine Stabilisierung der Erkrankung für rund 9 Monate erreicht werden.

Trifluridin/Tipiracil stellt aufgrund seines Wirkmechanismus⁵, der den Einbau von Trifluridin in die DNA und somit eine Hemmung der Zellproliferation bewirkt, eine wirksame Drittlinienoption dar. Die Kopplung an den Thymidin-Phosphorylasehemmer Tipiracil verhindert den raschen Katabolismus, dem die Substanz bei alleiniger Verabreichung unterworfen wäre⁵.

Bei diesem Patienten konnte in der 3. Linie unter Trifluridin/Tipiracil eine progressionsfreie Zeit von 9 Monaten mit stabiler Erkrankung erzielt werden. Auch der ECOG-PS des Patienten konnte so gut erhalten werden, so dass nach der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil sogar eine Viertlinie mit Rechallenge (FOLFIRI + Cetuximab) eingeleitet wurde.

1 Heinemann V et al., Lancet Oncol 2014; 15 (10): 1065-75
 2 Giantonio BJ et al., J Clin Oncol 2007; 25 (12): 1539-44
 3 Van Cutsem E et al., Ann Oncol 2016; 27 (8): 1386-1422
 4 Mayer RJ et al., N Engl J Med 2015; 372 (20): 1909-19
 5 Fachinformation LONSURF, Stand April 2020

Palliative Chemotherapie des metastasierten Sigmakarzinoms

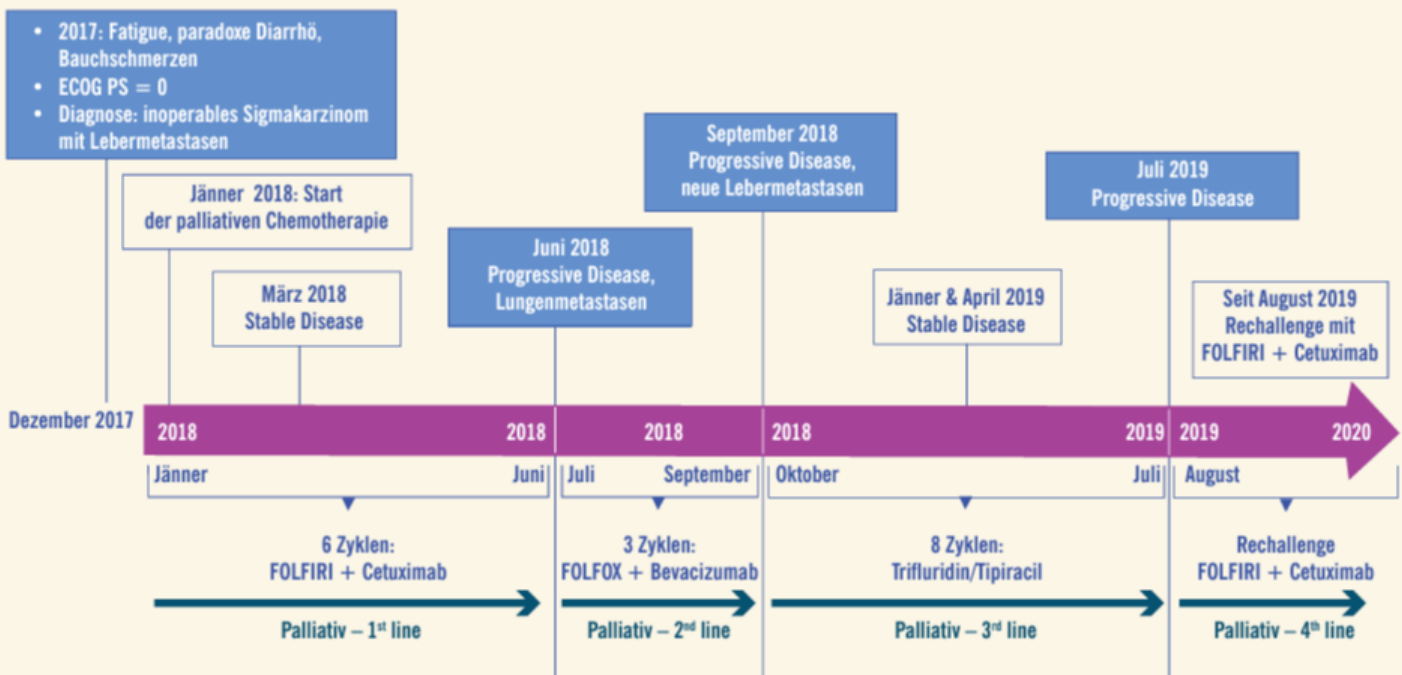


Abb.: Grafische Darstellung des Fallbeispiels