

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu – 3. a vyšší linie

Pavel Pacas, Adam Lukáč

Onkologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Terapeutické možnosti u mCRC ve 3. a vyšší linii se neustále rozšiřují jak ve smyslu nových kombinací stávající léčby, tak o nové cílené malé molekuly. Výsledky dosavadních studií dokazují, že i vysoce předléčeným pacientům lze vhodnou terapeutickou intervencí prodloužit život při zachování jeho kvality. Současný rozvoj klinické onkologie nás nutí mít přehled nejen o aktuálně schválené léčbě, ale i o formujících se léčebných přístupech ve vyšších liniích léčby u pokročilého onemocnění.

Klíčová slova: trifluridin-tipiracil, regorafenim, nové možnosti kombinační terapie mCRC, nové cílené molekuly (new targeted molecules), panitumumab, anti-HER2 terapie (anti-HER2 therapy), fruquintinib.

Treatment of metastatic colorectal carcinoma – 3rd line and above

Therapeutic possibilities in mCRC in 3rd and higher line of treatment are constantly expanding not only by new combinations of actual treatment possibilities, but also by discoveries of new small targeted molecules. Results of clinical studies prove that by right therapeutic intervention, we can prolong lives of highly pre-treated patients without worsening their quality of life. Ever evolving clinical oncology require us to have constant knowledge of actual therapeutic regimes and formation of new approach in higher lines of treatment in advanced illness.

Key words: trifluridin-tipiracil, regorafenim, new combinations of actual treatment possibilities mCRC, new targeted molecules, panitumumab, anti-HER2 therapy, fruquintinib.

Trifluridine-tipiracil a regorafenib

Trifluridin-tipiracil (TAS-102) je kombinované perorální chemoterapeutikum, ve fixním molárním poměru látek 1:0,5. Trifluridin je analog nukleosidů založený na thymidinu (působí jako antimetabolit), tipiracil je inhibitor thymidin-fosforylázy, který brání metabolizaci trifluridinu buňkou (1).

V současné době je indikován v monoterapii u pacientů s mCRC, kteří byli léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapii založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek a u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku v monoterapii,

předléčených alespoň dvěma režimy systémové terapie (1).

Klinická účinnost a bezpečnost trifluridin-tipiracilu u předléčených pacientů s mCRC byla dokázána randomizovanou, dvojitě zaslepenou studií fáze III – RECOURSE, která si kladla za primární cíl účinnosti celkové přežití (OS), podpůrný cíl účinnosti přežití bez progresu (PFS) i četnost kontroly onemocnění (DCR). Studie prokázala statisticky významné zlepšení ve všech sledovaných parametrech.

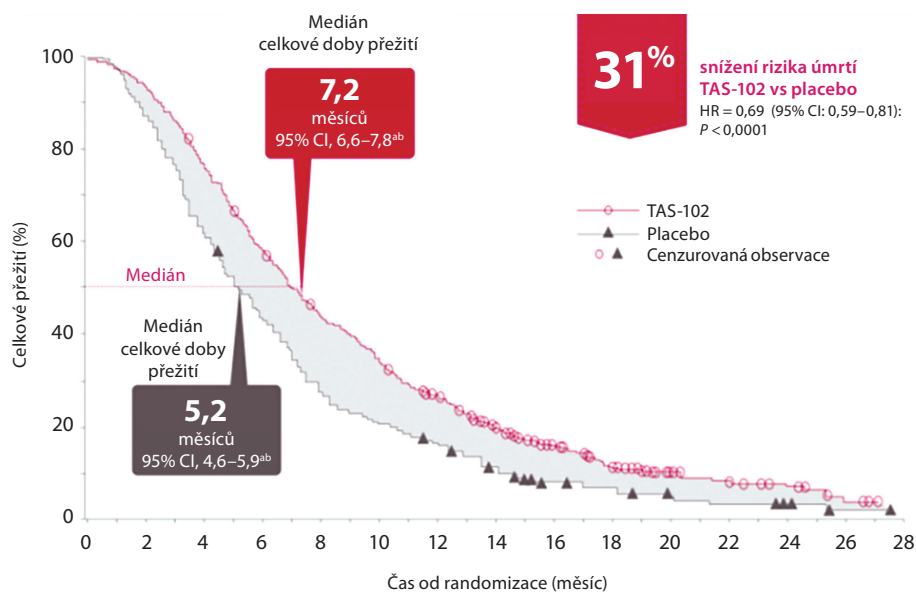
Navíc léčba trifluridin-tipiracilem plus nejlepší podpůrná péče (BSC) prokázala statisticky signifikantní vliv na zachování performance statusu < 2 (PS) ve srovnání s placebem plus BSC, což znamená významné zlepšení kvality

života pacientů. Až 84 % pacientů zůstává na konci léčby v PS 0–1 (2).

Nadějným lékem před zveřejněním výsledků studie RECOURSE byl regorafenib, multikinázový inhibitor, který blokuje RET, VEGFR1–3, KIT, PDGFR, FGFR, RAF-1, BRAF, BRAF V600E a další, který dle randomizované, dvojitě zaslepené studie fáze III – CORRECT – také zvýšil OS i PFS (4). Důležité je porovnání studie RECOURSE (trifluridin-tipiracil) se studií CORRECT (regorafenib), aby bylo jasné, proč je trifluridin-tipiracil lék první volby u 3. linie léčby mCRC.

Různý mechanismus působení obou preparátů predikuje spektrum vedlejších účinků, kde trifluridin-tipiracil způsobuje zejména hemato-

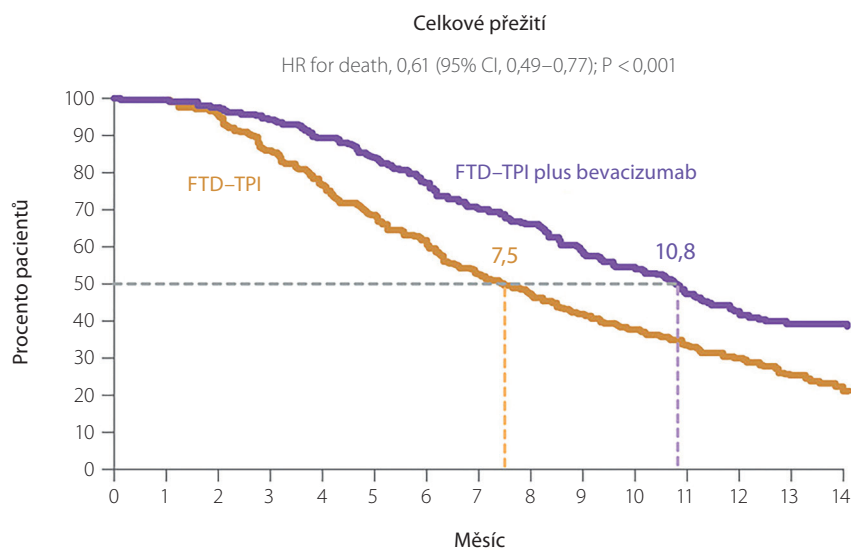
Obr. 1. Dopad trifluridin/tipiracilu oproti placebu na celkové přežití (3)



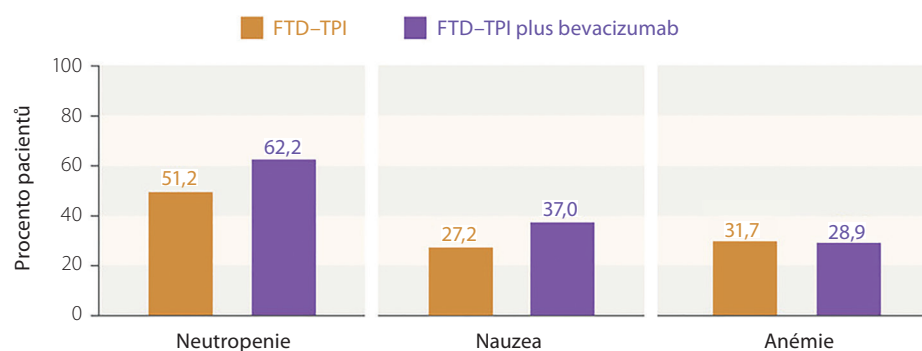
Celkový počet pacientů:

TAS-102 534 521 499 459 406 355 308 267 231 212 180 156 137 117 95 74 59 49 38 29 20 17 14 12 10 7 4 1 0
Placebo 266 259 232 198 163 137 114 94 71 62 56 51 43 36 27 21 16 15 14 10 8 7 6 6 4 3 1 1 0

Obr. 2. Data studie SUNLIGHT – dopad na celkové přežití, spektrum a četnost negativních účinků (10)



Nežádoucí účinky



Tab. 1. Srovnání světových dat oproti České republice (2, 5, 6, 7)

trifluridin/tipiracil		regorafenib
OS	7,2 měs.	6,4 měs.
OS v CZ	11,4 měs.	9,3 měs.
redukce dávky pro toxicitu	14 %	38 %
vysazení léčby pro toxicitu	3,6 %	8,2 %

toxicitu a intestinální toxicitu (1), zatímco regorafenib toxicitu kožní v podobě hand-foot syndromu, exantému a hypertenzi (4). Nejčastějším negativním účinkem vedoucím k vysazení trifluridin-tipiracilu byla hematotoxicita ($\geq$ G3 neutropenie 38%, anémie 18%, trombocytopenie 5%) (8). U regorafenibu byl nejčastějším důvodem k vysazení hand-foot syndrom ($\geq$ G3 u 17% pacientů) a kožní exantém (4).

Z prezentovaných dat a shrnutí v tabulce je jasná superiorita podání trifluridin-tipiracilu. To ovšem neznamená vyřadit regorafenib z indikací úplně. Právě jeho použití může přinést benefit u pacientů s významnou hematologickou toxicitou předchozích linií terapie pro rozdílné spektrum nežádoucích účinků.

Budoucnost vyšších linií terapie mCRC – kombinační terapie a nové léčiva

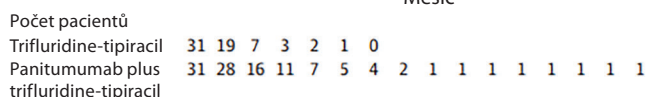
Studie SUNLIGHT

Slibné výsledky přinesla klinická studie fáze III SUNLIGHT, která zjišťovala efektivitu a bezpečnost trifluridin-tipiracilu v kombinaci s bevacizumabem proti trifluridin-tipiracilu v monoterapii. Finální data byla prezentována na ASCO GI v lednu 2023. Studie splnila svůj primární cíl, a to statisticky významné prodloužení celkového přežití (OS), celkově o 3,3 měsíce v kombinační léčbě s bevacizumabem oproti trifluridin-tipiracilu v monoterapii (10,8 měsíce vs. 7,5 měsíce, hazard ratio [HR]: 0,61; 95%, [CI]: 0,49–0,77; p < 0,001) (9).

Statisticky významné zlepšení nedokázala studie SUNLIGHT jenom v OS, ale také v PFS (5,6 měsíce vs. 2,4 měsíce, HR: 0,44; 95% CI: 0,36–0,54; p < 0,001) (9).

Spektrum a frekvence negativních účinků $\geq$ G3 byla srovnatelná v rameni trifluridin-tipiracil plus bevacizumab i v monoterapii trifluridin-tipiracil, 72,4% versus 69,5%. Nejčastějším vedlejším účinkem byla neutropenie (43,1% versus 32,1%) a anémie (6,1% versus 11,0%) (9).

A Populace v léčebném záměru



Počet pacientů	Měsíc															
Trifluridine-tipiracil	23	16	6	3	2	1	0									
Panitumumab plus trifluridine-tipiracil	26	24	15	10	6	5	4	2	1	1	1	1	1	1	1	0

Počet pacientů						
Trifluridine-tipiracil	8	3	1	0		
Panitumumab plus trifluridine-tipiracil	5	4	1	1	1	0

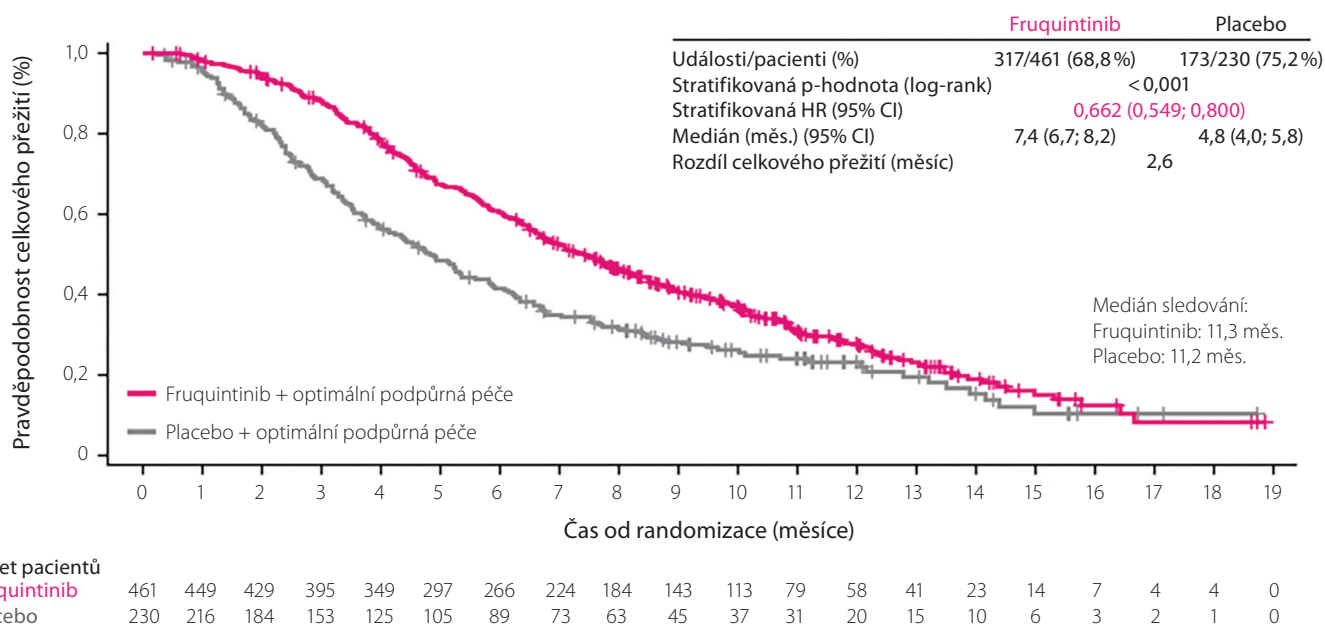
	měsíc							
Počet pacientů	15	14	11	7	4	3	2	0

Fruquintinib je další silný a vysoce selektivní inhibitor malé molekuly VEGFR 1, 2 a 3 tyrosinkináz. Ve zkoušce FRESKO bylo náhodně přiřazeno 416 čínských pacientů, kteří podstoupili po dvou nebo více řadách terapie, která nezahrnovala VEGFR inhibitor (ale mohla zahrnovat látku cílicí na VEGF), fruquintinibu (5 mg jednou denně po dobu 21 dnů v každém 28denním cyklu) nebo placebo (12). Medián OS, primární ukazatel, byl významně lepší s fruquintinibem (9,3 oproti 6,6 měsíců, HR 0,65; 95% CI 0,51–0,83), stejně jako medián PFS (3,7 oproti 1,8 měsíců, HR 0,26, 95% CI 0,21–0,34). Přínos byl udržen u těch, kteří předtím dostali látku cílicí na VEGF. Nejběžnější vážné (stupeň 3 nebo 4) nežádoucí účinky s fruquintinibem byly hypertenze (21 %), reakce kůže na rukou a nohou (11 %), průjem (2,9 %) a trombocytopenie

Obr. 4. Data studie FRESCO2 – fruquintinib v monoterapii oproti placebu

Primární cíl: celkové přežití

Populace v léčebném záměru



(2,5%). Celkově 14 procent pacientů užívajících fruquintinib vyžadovalo hospitalizaci nebo prodloužení stávající hospitalizace kvůli řízení toxicity léků.

Následná studie monoterapie fruquintinibem, dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie FRESCO-2, byla provedena na 153 místech ve Spojených státech, Evropě, Japonsku a Austrálii (13). V předběžné zprávě prezentované na setkání Evropské společnosti pro lékařskou onkologii v roce 2022 byl medián OS významně lepší s fruquintinibem (7,4 oproti 4,8 měsíců) a míra kontroly nemoci (objektivní odpověď plus stabilní nemoc) byla také vyšší (56 % oproti 16 %). Nejčastější nežádoucí události stupně 3 nebo 4 s fruquintinibem byly hypertenze (14 %), astenie (8 %) a syndrom rukou a nohou (6,4 %). Fruquintinib je schválen a dostupný v Číně, Evropská léková agentura (EMA) schválila fruquintinib pro použití v onkologii, léčivo taktéž schválila Americká léková agentura (FDA) (14).

HER2 pozitivní mCRC

HER2 genovou overexpresi nebo amplifikaci prokazuje kolem 3–5 % mCRC, proto se nabízí

otázka použití anti-HER2 terapie – trastuzumab, trastuzumab deruxtecan, tucatinib.

První kombinační schválená léčba FDA je terapie tucatinibu s trastuzumabem dle studie fáze 2 MOUNTAINEER. Tucatinib je vysoce selektivní inhibitor HER2 receptorové tyrosinkinázy, trastuzumab je monoklonální protilátka proti EGFR2. Studie zahrnovala 117 pacientů s chemoterapií refrakterním, HER2 pozitivním, wtRAS, neresekovatelným nebo metastatickým CRC. Primární cíl byl ORR s BICR, který dosáhl 38,1 % (3 pacienti měli kompletní odpověď, 29 pacientů parciální odpověď). Nejčastější vedlejší efekt léčby byl průjem (64 %), nejběžnější vážný vedlejší efekt (grade 3) byla hypertenze (7 % pacientů) (15).

Studie fáze 2 DESTINY-CRC01 zkoumala účinnost preparátu trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (16). Tento preparát patří do skupiny tzv. ADC drugs, tedy konjugátu léčiva s protilátkou. Do studie byli zařazeni pacienti s HER2 pozitivním mCRC, wild type RAS i BRAF V600F, který byli předlčení 2 a více liniemi systémové léčby, na nichž došlo k progresi. Pacienti dostávali T-DXd 6,4 mg/kg každé 3 týdny a byli přiřazeni k jedné z těchto skupin: skupina

A (HER2-pozitivní, imunohistochemie [IHC] 3+ nebo IHC 2+/in situ hybridizace [ISH]+), skupina B (IHC 2+/ISH–) nebo skupina C (IHC 1+). Primárním cílem byla míra objektivní odpovědi (ORR) podle nezávislého centrálního hodnocení ve skupině A. Sekundární cíle zahrnovaly ORR (skupiny B a C), dobu odpovědi, míru kontroly nemoci, dobu přežití bez progresse, celkovou dobu přežití, farmakokinetiku a bezpečnost T-DXd. Bylo zařazeno 86 pacientů (53 ve skupině A, 15 ve skupině B a 18 ve skupině C). ORR dosáhla 45,3 % ve skupině A, ve skupinách B a C nedošlo k žádné odpovědi. Medián doby přežití bez progresse, celkové doby přežití a doby odpovědi byl 6,9, 15,5 a 7,0 měsíce. Nejčastějšími nežádoucími událostmi stupně ≥ 3 spojenými s léčbou byly snížený počet neutrofilů a anémie. U 8 pacientů (9,3 %) došlo k intersticiálnímu onemocnění plic/pneumonitidě, které souviselo s léčbou. Tyto výsledky naznačují léčebný benefit pro skupinu HER2 pozitivních pacientů již léčených antiHER2 preparáty. Je pozoruhodné, že léčebné odpovědi dosáhli pouze pacienti s vysokou expresí HER2, nikoliv pacienti s nízkou expresí HER2, což je v kontrastu s účinností preparátu v léčbě karcinomu prsu.

LITERATURA

1. Souhrn údajů o přípravku, SPC [Internet] [cited 9. 5. 2023]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/>

product-information/lonsurf-epar-product-information_cs.pdf.
2. ClinicalTrials TAS-102, Trifluritin/tipiracil [Internet] 2015, [cit.

28.12.2015]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=TAS-102&Search=Search>.

3. Lonsurf, Efficacy overall survival data, [Internet], [cited 2/2019]. Available from: <https://www.lonsurfhcp.com/mcrc-treatment/efficacy>.
4. Souhrn údajů o přípravku, SPC [Internet], [cited 10. 12. 2020]. Available from: https://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Stivarga_PI.pdf.
5. ClinicalTrials NCT01103323, Regorafenib [Internet] 2015, [cited 24.6.2015]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01103323>.
6. Obermannova S, Grell P, Dvorak J, et al. TAS-102 in metastatic colorectal cancer (mCRC) – predictive and prognostic factors in a European patient population. Japanese Society of Medical Oncology (JSMO). Annual meeting; 2018. Abstract P2-088.
7. Kopečková K, Buchler T, Bortlíček Z, et al. Regorafenib in the real-life clinical practice: data from Czech Registry. *Target Oncol.* 2017;12:89-95.
8. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909-1919.
9. Tabernero J, Taieb J, Prager G, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. *Future Oncol.* 2021;17(16):1977-1985. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2020-1238>. Last accessed: January 2023.
10. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine–tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(18):1657-1667.
11. Napolitano S, De Falco V, Martini G, et al. Panitumumab Plus Trifluridine-Tipiracil as Anti–Epidermal Growth Factor Receptor Rechallenge Therapy for Refractory RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023; online May 18. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0655.
12. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med.* 2022 Aug;28(8):1612-1618. doi: 10.1038/s41591-022-01886-0. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35915157; PMCID: PMC9386661.
13. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(24):2486.
14. Xu X, Yu Y, Liu M, et al. Efficacy and safety of regorafenib and fruquintinib as third-line treatment for colorectal cancer: a narrative review. *Transl Cancer Res.* 2022;11(1):276-287. doi: 10.21037/tcr-20-3539. PMID: 35261903; PMCID: PMC8841594.
15. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2023;24(5):496-508.
16. Takayuki Y, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nature Communications.* 2023;14(1):3332.