

# Trifluridin/tipiracil v léčbě pacientů s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinodem – první klinické zkušenosti

Josef Dvořák<sup>1</sup>, Lucie Žitňanská<sup>1</sup>, Zuzana Donátová<sup>1</sup>, Igor Richter<sup>2</sup>, Veronika Veškrňová<sup>1</sup>, Tomáš Bůchler<sup>1</sup>, Jitka Abrahámová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova Nemocnice, Praha

<sup>2</sup>Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

**Cíl:** Vlastní retrospektivní zhodnocení účinnosti a tolerance trifluridin/tipiracilu.

**Pacienti a metody:** Celkem jsme hodnotili 18 pacientů s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinodem, léčených trifluridin/tipiracilem.

**Výsledky:** V době hodnocení mělo 13 pacientů ukončenu léčbu, 5 pacientů v léčbě pokračuje. Medián počtu cyklů podaných pacientům s ukončenou léčbou činil 3 (2–3) cykly. Při restagingovém CT vyšetření po 3 cyklech léčby, 10 pacientů mělo progresi onemocnění a 1 pacient, který pokračuje v léčbě, stabilizaci onemocnění. Deset pacientů ukončilo léčbu z důvodu progresu onemocnění, dva z důvodu celkového zhoršení stavu a 1 pacient z důvodu trombocytopenie. Medián PFS činil 3,4 (95% CI: 2,9–4,0) měsíce. Mediánu celkového přežití zatím nebylo dosaženo. Leukopenie stupně 3 se vyskytla u 3 pacientů, anémie stupně 3 u 1 pacienta, trombocytopenie stupně 4 u 1 pacienta. Elevace AST stupně 2, ALP stupně 3 a GMT stupně 4 byla u 1 pacientky. Incipientní pneumonie s hospitalizací byla pozorována u 1 pacienta.

**Závěr:** Léčebné výsledky i toleranci léčby hodnotíme příznivě a trifluridin/tipiracil se v rámci našeho oddělení stává pevnou součástí léčebného algoritmu refrakterního metastatického kolorektálního karcinomu.

**Klíčová slova:** kolorektální karcinom, trifluridin/tipiracil, přežití bez známek progresu, celkové přežití.

## Trifluridin/tipiracil in treatment of refractory metastatic colorectal cancer – early clinical experience

**Aim:** A retrospective evaluation of efficacy and toleration of trifluridin/tipiracil.

**Patients and methods:** A total of 18 patients with refractory metastatic colorectal cancer, treated with trifluridin/tipiracil, were evaluated.

**Results:** At the time of this analysis, 13 patients completed the treatment and 5 patients in the treatment continue. Median of cycles administered to patients with completed treatment was 3 (2–3) cycles. According to the restaging CT examination after 3 cycles of treatment, 10 patients had progressive disease and one patient, who continues treatment, stable disease. Ten patients discontinued treatment due to disease progression, two because of performance status deterioration, and 1 patient due to thrombocytopenia. Median of PFS was 3,4 (95% CI: 2,9–4,0) months. Median of overall survival has not yet been achieved. Leucopenia grade 3 occurred in 3 patients, anemia grade 3 in one patient, thrombocytopenia grade 4 in one patient. Elevations of AST grade 2, ALP grade 3 and GGT grade 4 in one patient. Incipient pneumonia with hospitalization was in one patient.

**Conclusion:** The treatment with trifluridin/tipiracil we evaluate positively. Trifluridin/tipiracil is an integral part of treatment in patients with refractory metastatic colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer, trifluridin/tipiracil, progression free survival, overall survival.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D., josef.dvorak@ftn.cz

Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova Nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(2): 88–91

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2017

## Úvod

Kolorektální karcinom je nejčastějším onkologickým onemocněním v České republice (1). Trifluridin s tipiracilem (Lonsurf®) je novou možností léčby pacientů s kolorektálním karcinomem, kteří již byli léčeni fluoropyrimidiny, oxaliplatinou, irinotekanem, bevacizumabem a u pacientů bez mutace *RAS* protilátkami proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) (2–5).

Jedná se o perorální analog thymidinu v kombinaci s inhibitorem thymidinofosforylázy tipiracil hydrochloridem. Aktivní cytotoxicky působící látkou je trifluridin, který se inkorporuje do DNA, což vede k protinádorovému účinku. Tipiracil působí inhibicí thymidinofosforylázy, čímž brání rychlé degradaci trifluridinu a zajišťuje jeho dostatečnou plazmatickou koncentraci (6–8). V preklinických studiích prokázal trifluridin s tipiracilem (TRI/TIP) protinádorovou aktivitu proti buněčným liniím kolorektálního karcinomu citlivým i rezistentním vůči 5-fluorouracilu (9–12).

Klinická účinnost a bezpečnost TRI/TIP byla hodnocena v mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii III. fáze RECURSE u pacientů s dříve léčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem. Celkem bylo randomizováno 800 pacientů v poměru 2 : 1 k léčbě TRI/TIP současně s nejlepší podpůrnou péčí (BSC) nebo k podání placeba současně s BSC. Při léčbě TRI/TIP byl dokumentován statisticky významně delší medián doby celkového přežití než při podávání placeba: 7,1 měsíce vs. 5,3 měsíce ( $p < 0,001$ ). Po jednom roce přežívalo 27 % vs. 18 % pacientů. Bylo zaznamenáno signifikantní prodloužení doby přežití bez progresse: 2,0 měsíce vs. 1,7 měsíce ( $p < 0,001$ ). Léčba TRI/TIP vedla ke zvýšení četnosti kontroly onemocnění (tj. kompletní nebo částečné odpovědi a stabilizace onemocnění): 44 % vs. 16 % pacientů ( $p < 0,001$ ) (13).

Cílem prezentované studie je retrospektivní zhodnocení pacientů léčených na našem oddělení TRI/TIP v rámci specifického léčebného programu, posouzení tolerance a účinnosti léčby v klinické praxi.

## Pacienti a metody

Na Onkologické klinice 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice bylo od 9. 5. 2016 do 10. 3. 2017 léčeno 18 pacientů (16 mužů a 2 ženy) s metastatickým adenokarcinomem kolorekta, kteří byli v minulosti léčeni nebo nebyli vhodnými kandidáty pro chemoterapie založené

na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. Osm pacientů mělo mutaci genu *KRAS* a/nebo *NRAS*, u 10 pacientů byl tento gen *wild type* (tabulka 1). Celkem 9 pacientů bylo předléčeno radioterapií, z toho 7 pacientů pro primární karcinom rekta a 2 pacienti s karcinomem tlustého střeva pro kostní metastázy pánve. Medián věku činil 71 (55–79) let. Všichni pacienti léčeni TRI/TIP byli ve výkonostním stavu 0 nebo 1 dle „Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)“.

Léčba TRI/TIP byla u všech pacientů zahájena v dávce 35 mg/m<sup>2</sup> (tabulka 1), podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den 28denního cyklu. Léčebnou odpověď jsme hodnotili pomocí „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)“ 1.1 kritérií na podkladě zobrazovacích metod (všichni pacienti měli CT vyšetření). Vedlejší účinky byly hodnoceny pomocí „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“ 3.0. Statistické hodnocení bylo provedeno v programu MedCalc®.

## Výsledky

V hodnoceném období 9. 5. 2016 až 10. 3. 2017 bylo podáno celkem 53 cyklů chemoterapie TRI/TIP. V době hodnocení dne 10. 3. 2017 mělo 13 pacientů ukončenou léčbu TRI/TIP (tabulka 1), 5 pacientů v léčbě pokračuje. Medián počtu cyklů podaných pacientům s ukončenou léčbou TRI/TIP činil 3 (2–3) cykly. Při restagingovém CT vyšetření po 3 cyklech léčby, 10 pacientů mělo progresi onemocnění

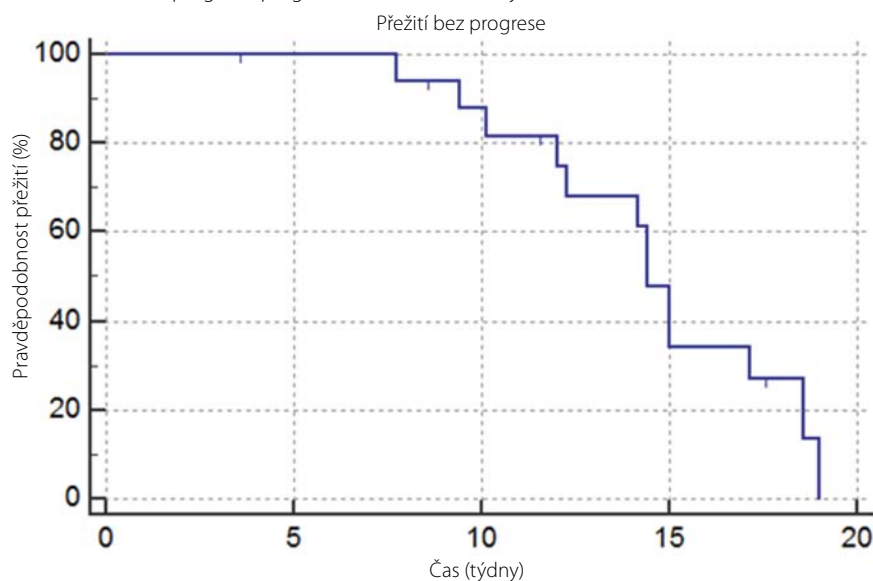
a jeden pacient, který pokračuje v léčbě, měl stabilizaci onemocnění. Nebylo dosaženo kompletní ani částečné odpovědi. Deset pacientů ukončilo léčbu z důvodu progresse onemocnění, dva z důvodu celkového zhoršení stavu a jeden pacient s vícečetnými metastázami jater z důvodu trombocytopenie. Medián doby přežití bez progresse (PFS) činil 3,4 (95 % CI: 2,9–4,0) měsíce (obrázek 1). Ze 13 pacientů s ukončenou léčbou, byli 2 pacienti předléčeni regorafenibem a u 6 pacientů po progresi na léčbě TRI/TIP, byla zahájena léčba regorafenibem. Jeden pacient zemřel na progresi základního onemocnění, ostatní pacienti žijí. Vzhledem ke krátké době poléčebného sledování pacientů léčených tímto novým lékem, zatím nebylo dosaženo mediánu celkového přežití (obrázek 2).

Nejčastějším typem vedlejších účinků byla hematologická toxicita, především leukopenie, která se vyskytla u 16 pacientů: u 3 pacientů byla leukopenie stupně 1, u 10 pacientů stupně 2 a 3 pacientů stupně 3. U rizikových pacientů byl profylakticky podáván růstový faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF). Nevyskytl se případ febrilní neutropenie. U jednoho pacienta (pacient č. 5) byla anémie stupně 3, která vyžadovala opakované podání transfuzí erytrocytárních koncentrátů. Anémie u tohoto pacienta byla kombinované etiologie. Za její hlavní příčinu považujeme dvě nádorové ulcerace střeva (koloskopicky ověřené biopsií): jedna v oblasti anastomózy a druhá ve výši 40 cm od anu. Po jejich ošetření argonovou koagulací při koloskopii, došlo k úpravě anémie. U jednoho

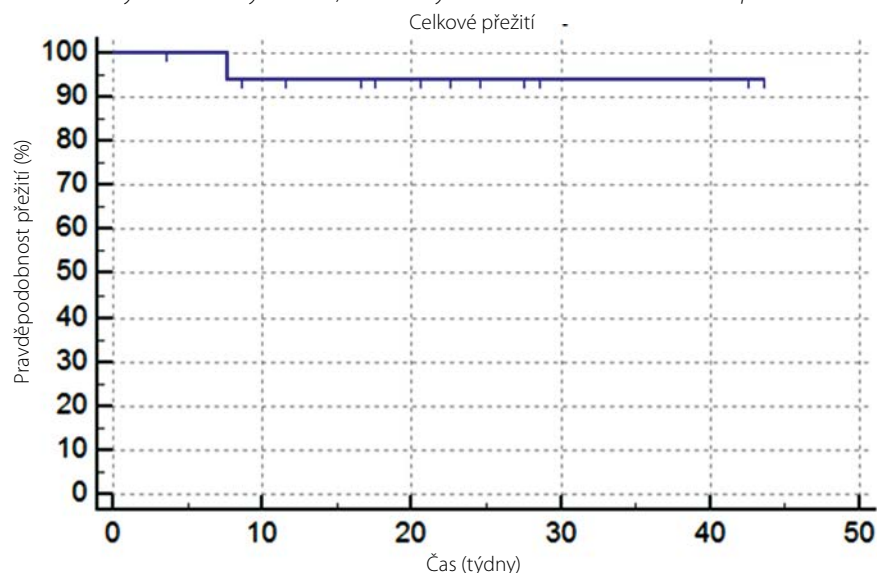
**Tab. 1.** Léčení pacienti, seřazení dle anatomické lokalizace primárního nádoru

Číslo pacienta	Diagnóza	Vstupní TNM stadium	Mutace genu <i>KRAS</i> a/nebo <i>NRAS</i>	Úvodní dávka TRI/TIP v mg	Ukončena léčba
1	C18.0	T3N0M0	ano	65	ano
2	C18.0	T2N0M1(PER)	ano	65	ano
3	C18.4	T3N2M0	ne	60	ano
4	C18.4	T3N2M1(HEP)	ne	65	ano
5	C18.5	T3N2M1(PUL)	ne	75	ano
6	C18.5	T2N1M1(HEP)	ne	75	ano
7	C18.6	T4N1M1(HEP)	ne	60	ano
8	C18.7	T3N2M1(PUL)	ano	60	ano
9	C18.7	T3N1M0	ano	65	ano
10	C18.7	T4 N1M1(HEP, PUL, LYM)	ano	55	ano
11	C19.-	T2N1M1(HEP)	ano	70	ne
12	C20.-	T3N1M1(HEP)	ne	60	ano
13	C20.-	T4N2M0	ne	65	ano
14	C20.-	T3N1M0	ne	60	ne
15	C20.-	T3N1M1(HEP)	ano	65	ne
16	C20.-	T3N1M1(HEP, PUL)	ano	70	ano
17	C20.-	T3N1M1(PUL)	ne	65	ne
18	C20.-	T3N0M1(HEP)	ne	70	ne

**Obr. 1.** Přežití bez progrese (progression free survival) v týdnech



**Obr. 2.** Celkové přežití (overall survival) v týdnech; vzhledem ke krátké době poléčebného sledování pacientů léčených tímto novým lékem, zatím nebylo dosaženo mediánu celkového přežití



pacienta (pacient č. 6) s vícečetnými metastázami jater byla trombocytopenie stupně 4, která byla důvodem ukončení léčby TRI/TIP. U 2 pacientů, kteří pokračují v léčbě, se hematologická toxicita doposud nevyskytla vůbec, z toho jeden pacient absolvoval zatím pouze 1. cyklus a druhý pacient pouze 2. cyklus chemoterapie TRI/TIP.

U jedné pacientky (pacientka č. 7) byla elevace AST stupně 2, ALP stupně 3 a GMT stupně 4, která zřejmě souvisela s progresí jaterních metastáz. Jeden pacient (pacient č. 10) s generalizací do plic, jater a nespádových lymfatických uzlin měl incipientní pneumonii s nut-

ností hospitalizace. Incipientní pneumonie byla zvládnuta antibiotickou terapií. Nausea stupně 1 se vyskytla u 2 pacientů, průjem stupně 1 u jednoho pacienta a únava stupně 1 u 5 pacientů. Nepozorovali jsme žádný případ kožní reakce hand-foot. Z důvodu nežádoucích účinků byla u 5 pacientů (pacient č. 5, 6, 7, 9 a 12) snížena dávka dle Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Tito pacienti dokončili léčbu v redukované dávce.

## Diskuze

Naše studie hodnotila první zkušenosti s TRI/TIP v léčbě pacientů s refrakterním me-

tastickým kolorektálním karcinomem. Medián doby přežití bez progrese byl v našem souboru delší (3,4 měsíce) než ve studii RECURSE (2,0 měsíce) (13), což svědčí o správné, uvážlivé indikaci pacientů k této nové léčbě v klinické praxi.

V souladu se studií RECURSE byla hlavním vedlejším účinkem našich pacientů hematologická toxicita, zejména leukopenie, většinou stupně 1 a 2. Při pravidelném monitorování krevního obrazu a včasné podání G-CSF rizikovým pacientům byla leukopenie zvladatelná. Anémie stupně 3 u jednoho pacienta (pacient č. 5) byla způsobena především krevními ztrátami při generalizaci do střeva, i když částečný podíl TRI/TIP na anémii nelze zcela vyloučit. Hlavní příčinou elevace AST stupně 2, ALP stupně 3 a GMT stupně 4 u jedné pacientky (pacientka č. 7) byla pravděpodobně také generalizace základního onemocnění, v tomto případě do jater.

U pacientů, kteří ve studii RECURSE dostávali předchozí radioterapii, byl mírně vyšší výskyt celkových hematologických nežádoucích účinků a nežádoucích účinků spojených s myelosupresí ve srovnání s pacienty bez předchozí radioterapie (54,6% vs. 49,2%). V našem souboru, jsme u 9 pacientů léčených předchozí radioterapií (polovina hodnoceného souboru), nepozorovali zvýšený výskyt nežádoucích účinků v porovnání s neozařovanými pacienty, což může být způsobeno limitovaným počtem hodnocených pacientů.

Subjektivně pacienti, v porovnání se svou zkušeností s dlouhodobou léčbou kolorektálního karcinomu předchozími preparáty, hodnotili snášenlivost TRI/TIP jako velice dobrou.

Závěrem lze konstatovat, že TRI/TIP patří mezi standardní léčbu pacientů s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinomem. Prezentovaná studie hodnotí naše první zkušenosti s TRI/TIP v klinické praxi. Léčebné výsledky i toleranci léčby hodnotíme příznivě a TRI/TIP se v rámci našeho oddělení stává pevnou součástí léčebného algoritmu refrakterního metastatického kolorektálního karcinomu. Cílem onkologického výzkumu je hledání prediktivních faktorů nejen pro TRI/TIP, ale i další látky využívané v léčbě tohoto závažného onemocnění.

## LITERATURA

1. Dušek L, Pavlík T, Májek O, et al. Odhady incidence, prevalence a počtu onkologických pacientů léčených protinádorovou terapií v letech 2015 a 2020 – analýza Národního onkologického registru ČR. Klinická onkologie. 2015; 28: 30–43.

2. Uboha N, Hochster HS. TAS-102: a novel antimetabolite for the 21st century. Future Oncol 2016; 12(2): 153–163.

3. Burness CB, Duggan ST. Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. Drugs 2016; 76(14): 1393–1402.

4. Zaniboni A, Bertocchi P, Barni S, Petrelli F. TAS-102 (Lonsurf) for the treatment of metastatic colorectal cancer. A concise review. Clin Colorectal Cancer 2016; 15(4): 292–297.

5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(8): 1386–1422.
6. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev* 2015; 41(9): 777–783.
7. Linke Z. Komentář ke studii Trifluridin/tipiracil v léčbě pacientů s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinodem – studie RECOARSE. *Farmakoterapie* 2016; 12(6): 827–830.
8. Raedler LA. Lonsurf (Trifluridine plus Tipiracil): A New Oral Treatment Approved for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Am Health Drug Benefits* 2016; 9(Spec Feature): 97–100.
9. Kish T, Uppal P. Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *P T*. 2016; 41(5): 314–325.
10. Miyamoto Y, Lenz HJ, Baba H. A novel antimetabolite: TAS-102 for metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9(3): 355–365.
11. Salvatore L, Rossini D, Moretto R, et al. TAS-102 for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(11): 1283–1292.
12. Longo-Muñoz F, Argiles G, Tabernero J, et al. Efficacy of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo, with supportive care, in a randomized, controlled trial of patients with metastatic colorectal cancer from Spain: results of a subgroup analysis of the phase 3 RECOARSE trial. *Clin Transl Oncol* 2017; 19(2): 227–235.
13. Mayer RJ, Van Cutsem, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909–1919.