

Nové možnosti v 3. a 4. línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

TAS-102 je nová perorálna formulácia trifluridínu (TFT) a tipiracil hydrochloridu (TPI) – tymidín fosforylázový inhibítor. TFT bol pôvodne syntetizovaný v šesťdesiatych rokoch minulého storočia a je nukleozidovým analógom. Zabraňuje syntéze DNA inhibíciou tymidylát syntetázy. Zdá sa však, že hlavný mechanizmus činnosti TFT je jeho začlenenie do DNA, ktoré odlišuje TFT od bežného známeho antimetabolitu, ako je 5-fluorouracil (5-FU). Rýchla degradácia TFT priniesla počiatočné zastavenie klinického vývoja, ale TFT opätovne vstúpil do klinických štúdií, keď sa zistilo, že pridanie TPI zlepšuje biologickú dostupnosť TFT. Kombinácia TFT-TPI sa testovala u pacientov s refraktérnym metastatickým kolorektálnym karcinómom v randomizovanej štúdii fázy III RECURSE fázy. V porovnaní s placebom bol TAS-102 spojený s benefitom celkového prežívania a prežívania bez progresie a 32 % znížením rizika úmrtia (medián OS 7,1 m (95 % CI 6,5 – 7,8) oproti 5,3 mesiacom (95 % CI 4,6 – 6,0), medián PFS bol 2,0 mesiacov (95 % CI 1,9 – 2,1) v porovnaní s 1,7 mesiaca (95 % CI 1,7 – 1,8), HR pre úmrtie bolo 0,68 (95 % CI 0,58 – 0,81, $p < 0,001$). Na základe výsledkov tohto kľúčového klinického skúšania a s podporou výsledkov zo skoršej štúdie fázy II, TAS-102 získal súhlas FDA na liečbu kolorektálneho karcinómu.

Kľúčové slová: tipiracil/trifluridín, kolorektálny karcinóm, chemoterapia

New possibilities in the 3rd and 4th line of treatment of metastatic colorectal cancer

TAS-102 is a novel oral formulation of trifluridine (TFT) and tipiracil hydrochloride (TPI), a thymidine phosphorylase inhibitor. TFT was originally synthesized in the 1960s and is a nucleoside analog that impedes DNA synthesis by inhibition of thymidylate synthase. TFT's main mechanism of action however seems to be its incorporation into DNA, which distinguishes TFT from current well-known antimetabolites like 5-fluorouracil (5-FU). The rapid degradation of TFT brought initial clinical development to a halt, but TFT re-entered clinical trials when addition of a TPI was found to improve the bio-availability of TFT. The combined TFT-TPI formulation was tested in patients with treatment refractory metastatic colorectal cancer in the randomized phase III RECURSE study. Compared to placebo, TAS-102 was associated with an overall and progression free survival benefit and a 32% reduction in risk of death (median OS 7.1 (95% CI 6.5-7.8) vs. 5.3 months (95% CI 4.6-6.0), median PFS 2.0 (95% CI 1.9-2.1) vs 1.7 months (95% CI 1.7-1.8), HR for death 0.68 (95% CI 0.58-0.81, $p < 0.001$). Based on the results of this pivotal trial and supported by results from an earlier phase II study, TAS-102 gained FDA approval.

Key words: tipiracil/trifluridine, colorectal cancer, chemotherapy

Úvod

Zhubné nádory hrubého čreva a konečníka patria svojou početnosťou medzi najvýznamnejšie druhy onkologických ochorení. V roku 2012 sa odhadoval celosvetovo počet novodiagnostikovaných ochorení na 746 000 prípadov u mužov a 614 000 u žien, čo predstavovalo spolu približne 9,7 % z celkového počtu 14 068 000 odhadovaných novodiagnostikovaných prípadov zhubných nádorov u oboch pohlaví spolu. Karcinómy hrubého čreva a konečníka (CRC) sa tak dostali na tretie miesto vo výskyte všetkých zhubných nádorov u mužov (za karcinómom pľúc a prostaty, s výnimkou nemelanómových nádorov kože), a dokonca na druhé miesto u žien (po nádoroch prsníka, s výnimkou nemelanómových nádorov kože). Celosvetovo sa mortalita v roku 2012 odhadovala na 374 000 prípadov u mužov a 320 000 u žien, čo je spolu približne 8,5 % zo všetkých úmrtí na onkologické ochorenia. Globálne sa najvyššie hodnoty incidencie odhadujú v Slovenskej republike a v niektorých krajinách Európy, v Austrálii, na Novom Zélande

a v Severnej Amerike. Vo väčšine krajín je výskyt tohto ochorenia vyšší u mužov než u žien (1). V súčasnosti má incidencia nádorov kolorekta stúpajúci trend v krajinách západnej Ázie (Kuvajt a Izrael) a vo východnej Európe (Slovenská republika, Maďarsko, Česká republika.) V kontraste s narastajúcou incidenciou sa v mnohých vyspelých krajinách pozoruje pokles mortality, pravdepodobne aj vďaka zavedenému skríningu ochorenia, redukcii prevalencie známych rizikových faktorov a zlepšeným možnostiam liečby (2).

Na Slovensku bolo v roku 2009 zaznamenaných spolu 31 466 prípadov onkologických ochorení, z toho 15 708 u mužov a 15 758 u žien. V hrubých, resp. štandardizovaných hodnotách ide o 596,5 a 438,3 prípadu u mužov a 565,8 a 334,7 u žien (na 100 000 mužov, resp. žien). Vývoj incidencie nádorových ochorení má vzostupný charakter a je, podľa očakávania, odrazom mierneho vzostupu strednej dĺžky života a nárastu počtu starších jedincov v populácii SR (life expectancy).

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(4): 287–292

Na Slovensku bolo v roku 2010 diagnostikovaných 3 806 nových prípadov kolorektálneho karcinómu a v roku 2013 na toto ochorenie zomrelo 2 048 ľudí (1). U slovenských žien je druhou najčastejšou malignitou (na prvom mieste je karcinóm prsníka). U mužov je na treťom mieste po karcinóme prostaty a pľúc. Rakovina hrubého čreva sa vyskytuje 2,4-krát častejšie ako rakovina konečníka a medián veku pri stanovení diagnózy ochorenia sa v súčasnosti v západných krajinách udáva približne 74 rokov. Je badateľný stúpajúci trend incidencie a posun do nižších vekových skupín. Incidencia CRC je vysoká, ale väčšina pacientov je diagnostikovaná vo včasnem štádiu (štádium I až III) a uvedení pacienti sú vhodní na kuratívnu liečbu, avšak približne 25 % novodiagnostikovaných prípadov CRC je metastatických (mCRC). U zostávajúcich prípadov dochádza v 50 % v priebehu času k vzniku mCRC. Miery prežívania sú v prípade metastatickej choroby (IV. štádium) nepriaznivé – približne 11 % pacientov je nažive v 5. roku (1).

Etiológia

V etiológii, hoci nie je doteraz jednoznačne objasnená, hrajú významnú úlohu faktory genetické, faktory vonkajšieho prostredia – predovšetkým životný štýl a stravovacie návyky. Faktormi s predpokladaným protektívnym účinkom sú vláknina, kalcium, telesná aktivita, vitamíny A, C, E, selén. Karcinogénny vplyv majú živočíšne tuky, nadbytok kalórií a červeného masa, karcinogény v potrave a žľazové kyseliny. Kalcium tlmi proliferáciu deje črevného epitelu a inaktívuje karcinogény tvorbou nerozpustných mydiel.

Preveniu kolorektálneho karcinómu rozdeľujeme na primárnu a sekundárnu.

V primárnej prevencii ide o celospoločenský program zameraný najmä na zlepšenie kvality životného prostredia a zmenu stravovacích návykov. Sekundárna prevencia spočíva v depistáži asymptomatických jedincov, vo včasnej diagnostike, v profylaxii a dispenzarizácii. V skríningu kolorektálneho karcinómu sa používa najmä vyšetrenie na okultné krvácanie alebo endoskopické vyšetrovacie metódy – kolonoskopia.

V symptomatickom štádiu sa vyšetrenia indikujú na základe príznakov, ako sú: krvácanie, obštrukcia, perforácia. Najdôležitejším vyšetrením je kolonoskopia, ktorá umožňuje bioptické vyšetrenie. V stagingu kolorektálneho karcinómu majú zásadný význam rádiologické zobrazovacie metódy ako CT a v prípade karcinómov rekta transrektálna sonografia a NMR.

Liečba v minulosti

Chirurgia bola a stále aj zostáva základným kameňom terapie kolorektálneho karcinómu. Na výsledky chirurgickej liečby má vplyv veľa faktorov a nepochybne k nim patrí i samotný chirurg. Zásadnou otázkou súčasnosti je, či lepšou chirurgickou technikou a taktikou je možné zlepšiť prežívanie pacientov s kolorektálnym karcinómom. Výsledky nedávajú dôvod na veľký optimizmus. Do prežívania operovaných pacientov sa premietajú aj ďalšie faktory, ako sú pokroky v diagnostike, zlepšenie perioperačnej starostlivosti a pokroky v rádioterapii a chemoterapii.

Chemoterapia je indikovaná pre 30 % – 40 % pacientov, ktorí recidivujú po chirurgickej terapii formou lokálnej recidívy, resp. vzdialených metastáz a pre 30 % pacientov, ktorí majú už v čase stanovenia diagnózy metastatické ochorenie. To znamená, že takmer u 60 % pacientov je v priebehu ochorenia indikovaná aplikácia systémovej liečby – protinádorovej chemoterapie – v súčasnosti jedinej liečebnej modality pokročilej disseminovanej formy ochorenia.

História modernej chemoterapie kolorektálneho karcinómu sa začala v 90. rokoch minulého storočia, keď bolo potrebné zodpovedať aj základné otázky, napr. či je metastatické ochorenie vôbec indikáciou na podanie chemoterapie. Preto prebehli klinické štúdie, v ktorých sa porovnávala systémová chemoterapia s tzv. best supportive care, t.j. najlepšou podpornou symptomatickou liečbou. Tieto štúdie jednoznačne dokázali, že podanie chemoterapie zlepšuje kvalitu života a prežívanie liečených pacientov. Ďalšou otázkou bolo stanovenie času začatia terapie – v čase stanovenia diagnózy alebo v čase nástupu symptómov? Opäť klinické štúdie v 90. rokoch dokázali, že skoré začatie chemoterapie zlepšuje obdobie bez symptómov, zlepšuje čas do progresie, prežívanie a kvalitu života pacientov.

Úplné začiatky chemoterapie kolorektálneho karcinómu však siahajú až do polovice minulého storočia, keď v roku 1957 Heidelberger a spolupracovníci na základe pozorovania zvýšenej využiteľnosti uracilu ako prekursora RNA a DNA v bunkových kolorektálnych nádorových líniiach syntetizovali preparát 5-fluorouracil (5-FU). Malou modifikáciou uracilu vznikol 5-fluorouracil – potentný antimetabolit a onkologické chemoterapeutikum. Ďalej nasledovali irinotekan, oxaliplatina, kapecitabín a moderné tzv. cielené terapie – blokátory VEGF (bevacizumab, aflibercept) a EGFR (cetuximab, panitumumab) a multikinázový inhibítor regorafenib. S uvedením novších preparátov a lepším pochopením biomarkerov pomáhajúcich identifikovať pacientov, ktorí budú mať najlepší benefit z príslušnej liečby, došlo v priebehu posledných 15 rokov k významnému zlepšeniu miery prežívania. Naďalej však pretrvávajú potreba účinných liečiv pre situácie, kedy sa ochorenie stane refraktérnym na štandardnú liečbu. Uvedená potreba je ešte výraznejšia v neskorších líniiach, kedy je k dispozícii veľmi málo liečebných možností.

Liečba v súčasnosti

Po nedávnom schválení trifluridín/tipiracilu (TAS-102) FDA a EMA je teraz pre pacientov s mCRC s ochorením refraktérnym na dostupné preparáty k dispozícii nová možnosť liečby v 3. a 4. línii. Uvedený preparát sa nedávno stal aj súčasťou NCCN a ESMO odporúčaní u tejto populácie pacientov.

Trifluridín/tipiracil je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (CRC), predtým liečených dostupnými liečbami vrátane chemoterapií na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekanu, anti-VEGF alebo anti-EGFR látkami, alebo ktorí sa nepovažujú za vhodných kandidátov pre uvedené typy liečby (3).

Trifluridín/tipiracil (TAS-102) je perorálna kombinácia antineoplastického nukleozidového analógu založeného na tymidíne, trifluridínu (FTD) a inhibítora tymidínfosforylázy, tipiracil-hydrochloridu (TPI) v molárnom pomere 1 : 0,5 (hmotnostný pomer, 1 : 0,471) (3, 4).

Cytotoxická aktivita trifluridín/tipiracilu proti niekoľkým ľudským nádorovým xenoimplantátom intenzívne koreluje s množstvom trifluridínu inkorporovaného do DNA, čo potvrdzuje, že ide o primárny mechanizmus účinku.

V neklinických štúdiách trifluridín/tipiracil preukázal protinádorovú aktivitu proti 5-fluorouracilu (5-FU) senzitivným aj rezistentným bunkovým líniiam kolorektálneho karcinómu. Sérový polčas trifluridínu je po i.v. podaní relatívne krátky, preto boli používané delené režimy dávkovania a jednotlivé rýchle bolusové injekcie (3).

Štúdie fázy I a II s trifluridínom (FTD) sa začali v 60. rokoch. Pre jeho rýchlu elimináciu (dávky boli podávané každé tri hodiny) bol vývoj i.v. formy trifluridínu (FTD) pozastavený a v súčasnosti sa trifluridín sôlo používa ako očný roztok na liečbu epitelálnej keratitidy spôsobenej vírusom herpes simplex.

Instabilita trifluridínu v sére je dôsledkom jeho degradácie tymidínfosforylázou. Tipiracil bráni degradácii trifluridínu mechanizmom prvého prechodu („first-pass“) tým, že pôsobí ako inhibítor tymidínfosforylázy. Súčasné podávanie tipiracilu s trifluridínom zvyšuje účinnú *in vivo* koncentráciu trifluridínu (4).

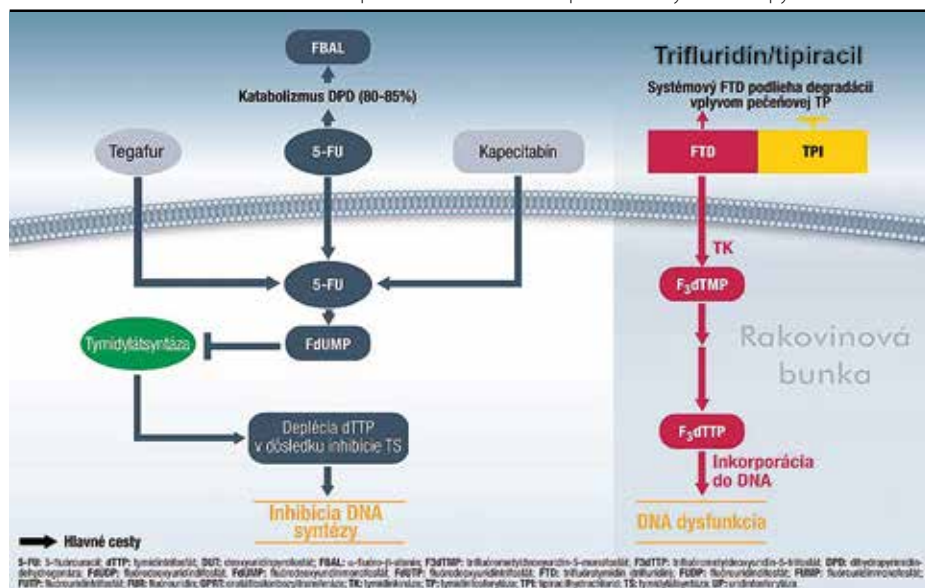
Prínos tipiracilu (TPI) pri podávaní v kombinácii s trifluridínom (FTD) na zvýšení expozície trifluridínu u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi bol potvrdený v otvorenej randomizovanej štúdii s paralelnými skupinami. Expozícia trifluridínu bola signifikantne vyššia v prípade, že bol podávaný v kombinácii s tipiracilom v porovnaní s podaním ekvivalentnej dávky samotného trifluridínu (4).

Mechanizmus účinku

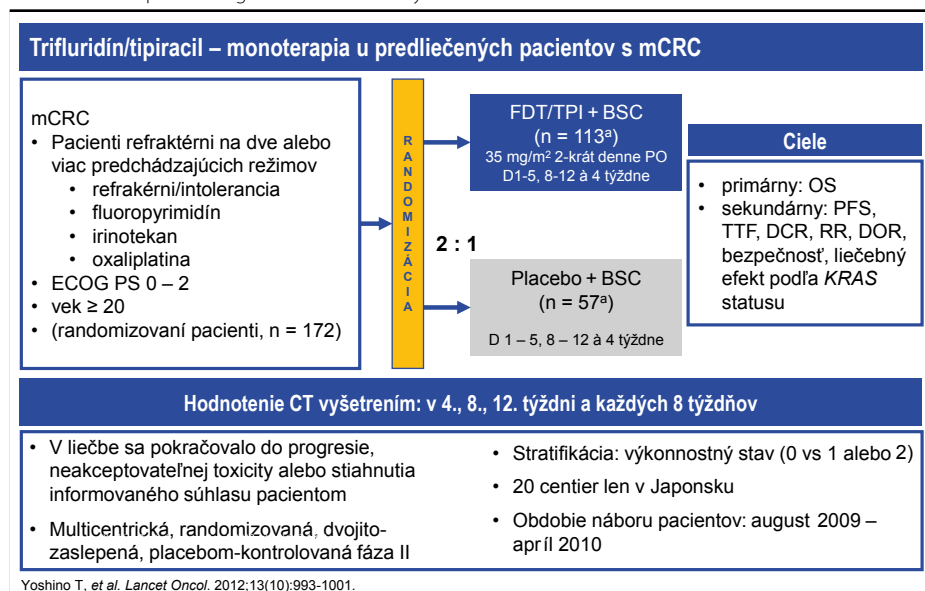
Mechanizmus účinku trifluridínu/tipiracilu je založený na aktivite tejto zlúčeniny proti nádorom, ktoré sú rezistentné na 5-FU a podobné liečivá. Zdá sa, že vysoká inkorporácia trifluridínu do DNA, ktorá je základom jeho cytotoxických účinkov, predstavuje rozdiel medzi trifluridínom a 5-FU a vysvetľuje, prečo pri sekvenčnom podávaní týchto liekov nie je skrížená rezistencia problémom (5).

Za hlavný mechanizmus účinku, ktorým 5-FU uplatňuje svoje protinádorové účinky, sa považuje inhibícia tymidylát syntázy (TS), ktorá vedie k inhibícii duplikácie DNA. Avšak nádorové bunky kolorektálneho karcinómu majú vysoké hladiny TS a uvedená overexpresia môže viesť k rezistencii na 5-FU.

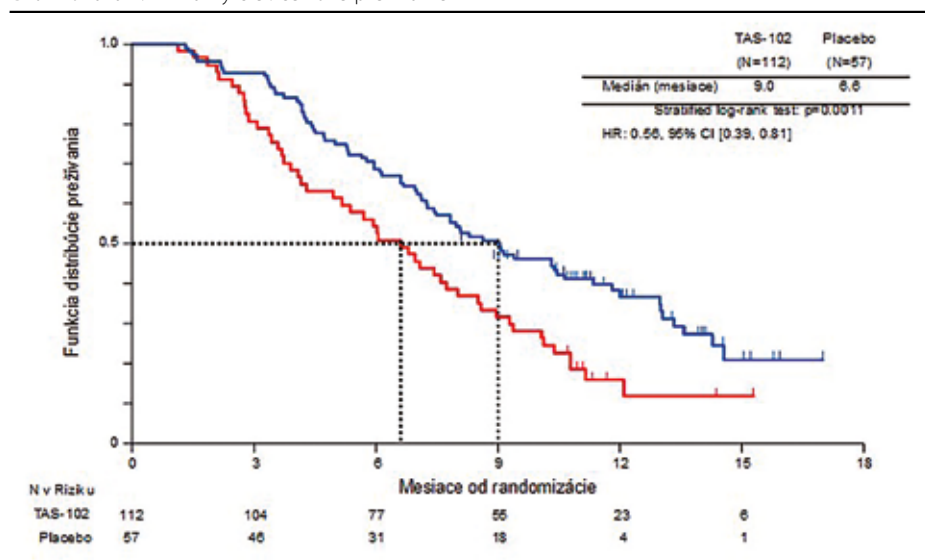
Obrázok 1. Porovnanie mechanizmu pôsobenia trifluridín/tipiracilu s inými fluoropyrimidínmi



Obrázok 2. Japonská registračná štúdia fázy II



Graf 1. Fáza II. Primárny cieľ: celkové prežívanie



Odlišnosť mechanizmu účinku trifluridín/tipiracilu v porovnaní s 5-FU derivátmi sa pre-mieta aj do rozdielneho profilu toxicity. Takmer 85 % 5-FU je katabolizovaného na inaktívne metabolity prostredníctvom dihydropyrimidín-dehydrogenázy (DPD). DPD katabolizuje 5-FU na alfa-fluoro-beta-alanín (FBAL), o ktorom je známe, že je zodpovedný za kardiotoxicitu, syndróm ruka-noha a neurotoxicitu. DPD sa nepodieľa na mechanizme účinku trifluridín/tipiracilu, čo vysvetľuje, prečo sa toxický profil trifluridín/tipiracilu odlišuje od 5-FU a jeho derivátov, nízkou incidenciou s 5-FU asociovaných nežiaducich udalostí (6 – 9). Mechanizmus je uvedený na obrázku 1.

Dávku určujúca štúdia fázy I preukázala, že trifluridín/tipiracilový režim (35 mg/m² dvakrát denne) bol dobre tolerovaný a potvrdila toleranciu trifluridín/tipiracilu u západných (USA) pacientov so zhodným bezpečnostným profilom, aký bol pozorovaný pri tej istej dávke v štúdií fázy II u japonských pacientov. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami počas všetkých cyklov boli: neutropénia, únava, anémia, nauzea, vomitus, hnačka a znížená chuť do jedla. Neboli pozorované žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou (10 – 13).

Dizajn japonskej randomizovanej štúdie fázy II, ktorá bola podkladom na podmienené schválenie trifluridín/tipiracilu v Japonsku, je uvedený na obrázku 2.

Pacienti boli náhodne rozdelení (2 : 1) na trifluridín/tipiracil (35 mg/m² perorálne dvakrát denne počas 28-dňového cyklu; 2-týždňový cyklus 5-dňovej liečby nasledovaný 2-dňovou prestávkou a následne 14-dňovou prestávkou) alebo placebo. Všetci pacienti dostávali najlepšiu podpornú liečbu.

V liečbe sa pokračovalo do progresie, neakceptovateľnej toxicity alebo stiahnutia informovaného súhlasu pacientom. Pacienti nemali povolený crossover medzi ramenami. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie. Sekundárne ciele zahŕňali: prežívanie bez progresie, čas do zlyhania liečby, mieru kontroly ochorenia, trvanie odpovede, bezpečnosť a účinnosť trifluridín/tipiracilu u pacientov s mutáciami KRAS alebo bez nich.

Celkovo bolo zaradených 172 pacientov; ale celkovo analyzovaný súbor pozostával zo 169 pacientov. Väčšinu tvorili pacienti vyhodnotení ako rezistentní na všetky dostupné liečby kolorektálneho karcinómu. Východiskové charakteristiky boli vo veľkej miere u oboch skupín rovnaké. Medián celkového prežívania bol 9,0 mesiaca v skupine s trifluridín/tipiracilom a 6,6 mesiaca v placebovej skupine (graf 1) (14).

Miera rizika pre PFS bola 0,41, čo poukazuje na redukciiu rizika progresie alebo úmrtia o 59 % ($p < 0,0001$). Medián prežívania bez progresie bol 2,0 mesiaca v skupine s trifluridín/tipiracilom a 1,0 mesiaca v placebovej skupine. V skupine s trifluridín/tipiracilom bola často zaznamenaná neutropénia stupňa 3/4, leukopénia, anémia, únava a hnačka. Naopak, nežiaduce udalosti stupňa 3 a viac neboli časté v placebovej skupine. Žiadny z pacientov nemal syndróm ruka-noha alebo periférnu neuropatiu stupňa 3 a viac. Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u 21 (19 %) pacientov v skupine s trifluridín/tipiracilom a u 5 (9 %) pacientov v placebovej skupine.

V porovnaní s placebom trifluridín/tipiracilom signifikantne zlepšuje prežívanie bez progresie a zvyšuje podiel pacientov, ktorí dosiahnu kontrolu ochorenia v porovnaní s placebom (14).

Výsledky tejto štúdie boli podkladom na celosvetovú štúdiu fázy III RECURSE, ktorej dizajn je na grafe 2.

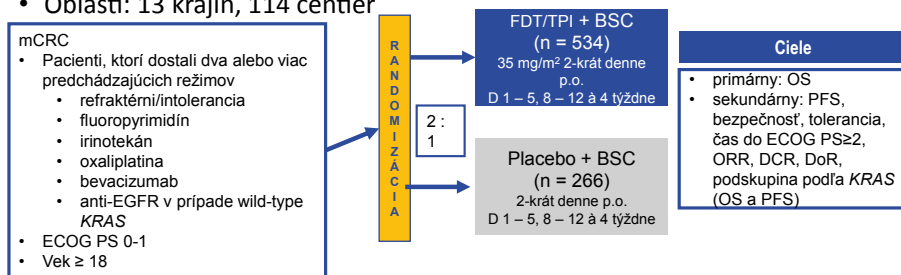
Kľúčovými inklúznymi kritériami boli: histologicky alebo cytologicky potvrdený adenokarcinóm kolonu alebo rekta, informácia o nádore z hľadiska KRAS statusu, podané najmenej dva predchádzajúce režimy štandardnej chemoterapie pre mCRC a refraktérnosť na ne alebo ich zlyhanie. Pacienti, ktorí mali progresiu ochorenia podľa zobrazovacích vyšetrení počas alebo v priebehu troch mesiacov po poslednom podaní každej štandardnej chemoterapie pozostávajúcej z fluoropyrimidínov, irinotekanu, oxaliplatinu, bevacizumabu a cetuximabu/panitumumabu v prípade pacientov KRAS wt, pacienti, ktorí ukončili liečbu pre intoleranciu, výkonnostný stav podľa ECOG 0 – 1. Primárnym cieľom bol čas (v mesiacoch) od randomizácie po úmrtie z akejkoľvek príčiny u pacientov v ITT populácii, sekundárnym cieľom bol čas (v mesiacoch) od randomizácie po prvé rádiologické potvrdenie progresie ochorenia alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny u pacientov v ITT populácii. V štúdiu bolo randomizovaných 800 pacientov, z toho 534 na liečbu s trifluridín/tipiracilom a 266 na liečbu s placebom, jeden pacient v každom ramene nebol zaradený do bezpečnostnej analýzy, pretože nebol liečený.

Liečbu začalo 798 pacientov, z ktorých 533 dostávalo trifluridín/tipiracilom a 265 placebo (populácia zaradená do bezpečnostnej analýzy).

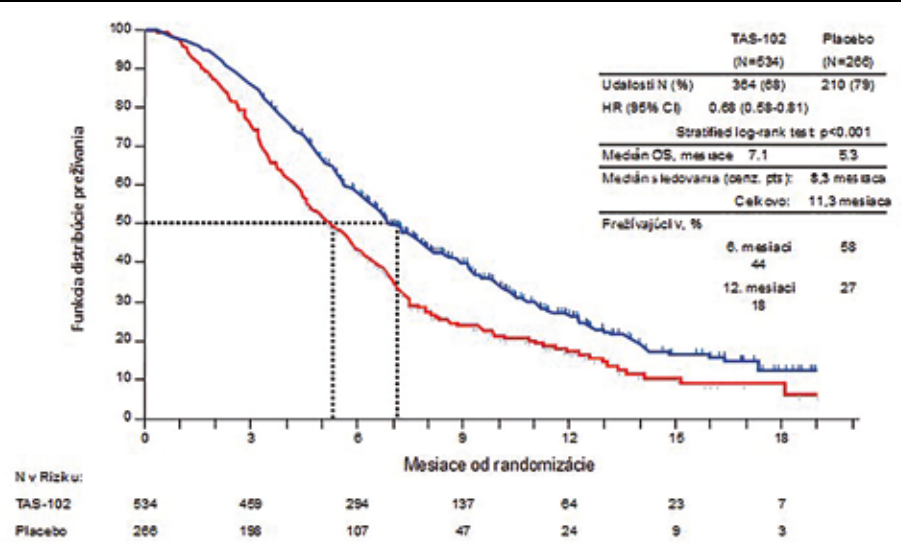
Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli dobre vyvážené medzi oboma štúdióvymi skupinami. Všetci pacienti mali PS ECOG 0 alebo 1 a takmer 70 % pacientov bolo z USA, Európy a Austrálie. KRAS mutačný status bol približne v 50 % wild-type

Graf 2. Celosvetová randomizovaná štúdia RECURSE fázy III

- Multicentrická, randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebo-kontrolovaná fáza III
 - Stratifikácia: KRAS status, čas od stanovenia diagnózy metastatickej choroby, geografická oblasť
- Trvanie liečby do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo odmietnutia pacientom
- Oblasť: 13 krajín, 114 centier



Graf 3. RECURSE: Celkové prežívanie



a v 50 % mutovaný. Čas od diagnózy metastatickej choroby bol u väčšiny pacientov dlhší ako 18 mesiacov a približne 60 % pacientov dostalo 4 a viac predchádzajúcich režimov (8).

Výsledky štúdie

Regorafenib sa stal dostupným pre liečbu už predliečeného kolorektálneho karcinómu v priebehu štúdie. Uvedený preparát dostalo 17 % pacientov v trifluridín/tipiracilovej skupine v porovnaní s 20 % v placebovej skupine. Počet udalostí (úmrtí) potrebných na určenie účinnosti v primárnej analýze bol 571. V čase dosiahnutia cieľa (574 úmrtí) bola miera rizika 0,68, čo sa premietlo do 32 % redukcie rizika úmrtia ($p < 0,0001$). Medián celkového prežívania bol 7,1 mesiaca (95 % interval spoľahlivosti [CI], 6,5 – 7,8) v trifluridín/tipiracilovej skupine a 5,3 mesiaca (95 % CI, 4,6 – 6,0) v placebovej skupine ($p < 0,0001$) (obrázok 5).

Miery 1-ročného celkového prežívania boli 27 % a 18 % v uvedenom poradí. K finálnemu

dátumu hodnotenia zomrelo 89 % pacientov; to zodpovedá ďalším 138 udalostiam pridaným k 574 udalostiam primárnej analýzy.

Výsledky boli v zhode so závermi primárnej analýzy (HR = 0,69). Rozdiel v mediáne OS medzi dvomi skupinami sa predlžil na dva mesiace a rozdiel v podiele pacientov prežívajúcich liečbu v 12. mesiaci bol 10,5 % (27,1 % vs 16,6 % pre trifluridín/tipiracilom a placebo v uvedenom poradí).

Celkový benefit v prežívaní s trifluridín/tipiracilom bol pozorovaný spravidla u všetkých vopred špecifikovaných podskupín vrátane podskupín definovaných podľa jedného z troch stratifikačných faktorov (t. j. KRAS status, čas medzi prvou diagnózou metastáz a randomizáciou a geografická oblasť). Účinnosť trifluridín/tipiracilu bola obzvlášť potvrdená u pacientov, ktorí boli refraktéri na fluorouracil, keď bol uvedený preparát podávaný ako súčasť posledného terapeutického režimu (58 % pacientov) pred

Tabuľka 1. Liečebné ciele v rámci jednotlivých línii liečby

Línia liečby	Liečebný zámer
Adjuvantná	- Vyliečenie - Redukcia rizika rekurencie
Prvá línia	- Dlhodobá odpoveď - Dlhotrvajúce malé alebo žiadne ťažkosti z ochorenia
Druhá línia	- Liečebná odpoveď - Dlhodobá kontrola nádoru
Tretia línia	Dlhodobá kontrola nádoru Udržanie QL a primeraného PS
Následné línie	- Paliácia - Kontrola ochorenia - Udržanie QL

Source: Stintzing, S. F1000Prime Reports 2014;6:108; (data presented by Pr D. Arnold, Pr A. Cervantes, Pr A. Sobrero, Pr Heinemann)

↑ OS

Tabuľka 2. ESMO najnovšie odporúčania: uprednostnenie schválenej 3-líniovej terapie pred rechallengom

Source: Van Cutsem E, Cervantes A, Arnold D et al. ESMO Consensus 2016 Online Ann Oncol, July 2016

ochorenia a času do zhoršenia výkonnostného statusu podľa ECOG. Trifluridín/tipiracil preukázal klinicky relevantné zlepšenie OS a PFS v porovnaní s placebom u pacientov s ťažko predliečeným mCRC, ktorí boli refraktéri na fluorouracil.

Zlepšenie OS bolo štatisticky signifikantné spravidla pri všetkých stratifikačných faktoroch a vopred definovaných podskupinách. V súlade s výsledkami OS bolo zlepšenie PFS pri trifluridín/tipiracile štatisticky signifikantné v podstate pri všetkých stratifikačných faktoroch a vopred definovaných podskupinách. Pozorované bolo štatisticky signifikantné predĺženie času do zhoršenia výkonnostného stavu ≥ 2 podľa ECOG. Trifluridín/tipiracil mal akceptovateľný toxický profil. Bol asociovaný s nízkym výskytom SAE. Najčastejšie pozorovanou toxicitou bola gas-

trointestinálna a hematologická, miera výskytu febrilnej neutropénie bola približne 4 % (8).

Záver

Príchod nových terapeutických alternatív do liečby kolorektálneho karcinómu špecifikuje základné ciele v rámci jednotlivých línii chemoterapie (tabuľka 1).

V rámci adjuvancie je to najmä snaha o kurbilitu, v prvej línii je to dĺžka trvania odpovede, v druhej línii kontrola ochorenia a tretej a ďalších líniiach udržiavanie dobrej kvality života a celkového výkonnostného stavu (16).

Tieto terapeutické algoritmy podporujú i najnovšie ESMO smernice (tabuľka 2), ktoré odporúčajú trifluridín/tipiracil pred preliečením s už použitým preparátom (17).

Záverom možno konštatovať, že veľká časť pacientov s progresiou ochorenia po 2. a 3. línii liečby je naďalej v dobrom stave, aby mohli podstúpiť ďalšiu liečbu, avšak v tretej a štvrtej línii liečby sa veľmi často aplikujú preparáty z predchádzajúcich línii, čím sa výrazne znižuje ich účinnosť a pacienti sú často proti nim odolní. Vzniká preto medicínska potreba nových terapeutických možností na liečbu pacientov v 3. a 4. línii metastatického kolorektálneho karcinómu.

Literatúra

1. Ondrušová M, Pšenková M, Suchanský M. *Vybrané epidemiologické aspekty zhubných nádorov kolorekta*. Bratislava: Pharm-In, 2016. 53 s. ISBN 978-80-89815-07-7.
2. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:476–487.
3. Súhrn charakteristických vlastností lieku Lonsurf. 2017;3.
4. Fukushima M, et al. Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 2'-deoxyribonucleosides. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(10):1227–1236.
5. Emura T, Suzuki N, Fujioka A, et al. A novel combination antimetabolite, TAS-102, exhibits antitumor activity in FU-resistant human cancer cells through a mechanism involving FTD incorporation in DNA. *Int J Oncol*. 2004;25(3):571–578.
6. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: A review of the mechanism of action. *Cancer treatment reviews*. 2015;41:777–783.
7. Miura K, et al. 5-fu metabolism in cancer and orally-administrable 5-fu drugs. *Cancers*. 2010;2(3):1717–1730.
8. Mayer RJ, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909–1919.
9. Peters GJ. Therapeutic potential of TAS-102 in the treatment of gastrointestinal malignancies. *The Adv Med Oncol*. 2015;7(6):340–356.
10. Doi T, Ohtsu A, Yoshino T, et al. Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumors. *Br J Cancer*. 2012;107(3):429–434.
11. Overman MJ, Varadhachary G, Kopetz S, et al. Phase 1 study of TAS-102 administered once daily on a 5-day-per-week schedule in patients with solid tumors. *Invest New Drugs*. 2008;26:445–454.
12. Hong DS, Abbruzzese JL, Bogaard K, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors. *Cancer*. 2006;107(6):1383–1390.
13. Patel MR, Bendell JC, Mayer RJ, et al. A phase I dose-escalation study of TAS-102 in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2012;30:3631 Abstract.
14. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):993–1001.
15. Van Cutsem, et al. ESMO 2016 Abstract 515P (poster presentation).
16. Stintzing, S. F1000 Prime Reports 2014; 6:108; (data presented by Pr D. Arnold, Pr A. Cervantes, Pr A. Sobrero, Pr Heinemann)
17. Van Cutsem E, Cervantes A, Arnold D, et al. ESMO Consensus 2016 [online]. *Ann Oncol*. July 2016.

MUDR. Tomáš Šálek
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

