

A SUNLIGHT vizsgálat eredményének jelentősége az előrehaladott metasztatikus kolorektális tumoros páciensek kezelésében

A trifluridin/tipiracil (FTD/TPI) két gyógyszer kombinációja: a nukleozid-analóg trifluridiné, és a trifluridin lebomlását a timidin-foszfóriláz gátlásán keresztül megvalósító tipiracilé (1). A bevacizumab a vaszkuláris endoteliális növekedési faktort (VEGF) megkötő antitest, amely e semlegesítés által nem képes a tumort tápláló erek kialakulásának serkentésére (2, 3).

A trifluridin/tipiracil monoterápiaként a terápiarezisztens, metasztatikus kolorektális karcinóma harmadik választású kezelésének befogadott és finanszírozott szere, amelynek teljes túlélésbeli előnyét a fázis III RECURSE vizsgálatban igazolták (4, 5). A trifluridin/tipiracil és bevacizumab kombináció javuló eredményességét több fázis II-es vizsgálat is előrevetítette (6–11).

A nyílt elrendezésű, fázis III SUNLIGHT vizsgálatba (12) olyan metasztatikus kolorektális karcinómás pácienseket választottak be, akik előzőleg már **két**féle kemoterápiás kezelést kaptak áttétes betegségük miatt. A vizsgálatban a trifluridin/tipiracil és bevacizumab kombinációját az önmagában adott aktív kontroll trifluridin/tipiracillal hasonlították össze.

A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a kombinált terápia javította a teljes túlélést, a progressziómentes túlélést, a betegségkontrollt az önmagában alkalmazott trifluridin/tipiracil terápiahoz képest. Az elsődleges végpont teljes túlélés mediánja 10,8 hónap volt, szemben az önmagában adott trifluridin/tipiracil 7,5 hónappal (HR = 0,61; $p < 0,001$). A kombinációs terápia esetén a 6. hónapban a teljes túlélési arány 77% volt, szemben a csak trifluridin/tipiracil kombinációval végzett kezelés esetében tapasztalt 61%-kal; a 12. hónapban az arány 43% vs. 30% volt. A progressziómentes túlélés medián időtartama 5,6 hónap volt a kezelési karon, illetve 2,4 hónap a kontrollkaron (HR = 0,44; $p < 0,001$), ami 43% vs. 16%-os 6 hónapos progressziómentes túlélési arányt eredményez; 12 hónapnál ezek 16% vs. 1%. Az objektív válasz 6,1% vs. 1,2% volt, ami 4,9%-os abszolút nyereséget eredményezett a trifluridin/tipiracil és bevacizumab kombináció javára ($p = 0,004$).

A trifluridin/tipiracil leggyakoribb mellékhatásaiként neutropenia, anémia, gyomorfájdalom, étvágytalanság, hányás, hasmenés és gyengeség jelentek meg (1, 2, 3). Súlyos mellékhatásként allergiás reakciókat, májfunkcióromlást, fertőzést és vérzést írtak le (1, 3). Kezeléssel összefüggő haláleset nem fordult elő. A vizsgálati karon gyakrabban fordultak elő dózismódosítások és kezeléshalasztások. Mindkét esetben a biztonságossági profil jól menedzselhető volt, a bevacizumab mellékhatásai az ismertekhez (hipertónia,

vérzés) képest nem bővültek. A bevacizumab hozzáadása a FTD/TPI-hez nem növelte a súlyos vagy a kezelés leállításhoz vezető nemkívánatos események kockázatát.

Az életminőség mérése szintén a kombinációs terápia előnyeit mutatta. A globális egészségi állapot romlásáig eltelt medián időtartam 8,5 hónap vs. 4,7 hónap volt (HR = 0,50; $p < 0,001$) és az ECOG 0/1-ről ≥ 2 -ig romlása is később jelent meg, a medián idő 9,3 hónap vs. 6,3 hónap volt (HR = 0,54; $p < 0,001$).

A SUNLIGHT vizsgálat eredményei megváltoztatják a klinikai gyakorlatot ebben az igen előkezelt, előrehaladott, terápiarefrakter betegcsoportban.

A metasztatikus kolorektális karcinómában (mCRC) szenvedő betegek kezelésének célja a túlélés meghosszabbítása [az életminőség lehetőleg legjobb megtartása mellett](#). Az első és második vonalbeli szisztémás kezelés magába foglalja a fluoropirimidin- és oxaliplatin- vagy irinotekánalapú kemoterápiás gerincet, amelyeket egy molekulárisan célzott ágenssel lehet társítani (13). A molekulárisan célzott szer lehet VEGF-gátló (bevacizumab, regorfenib), vagy az epidermális növekedési faktor receptort (EGFR) gátló ágens (cetuximab, panitumumab). A terápiás választáskor figyelembe veszik a BRAF mutációs státuszt (RAS wt / BRAF V600E mutáció esetén cetuximab+encorafenib terápia) (14) és a tumor „oldaliságát” is (15). Újabb terápiás lehetőségként nemrég jelent meg a mikroszatellita-mismatch repair (dMMR) / mikroszatellita instabil (MSI-H) fenotípusú tumorral rendelkező páciensek immunellenőrzőpont-gátló kezelése (15), valamint a HER2 pozitív (RAS wt) tumorokban a kettős HER2-gátlás (16), továbbá az angiogenezis újabb, szelektív gátlószereinek (fruquintinib) (17) alkalmazása.

Az első két terápiás vonalat követő harmadik választás vagy valamely kemoterápiás szer ismételt („rechallenge”) (18), vagy további két szer alkalmazása: a regorafenibet és a trifluridin/tipiracilt lehet választani, mivel mindkettő tekintetében ismert, hogy javítják mind a progressziómentes, mind a teljes túlélést a legjobb szupportív kezeléshez képest. Mindkét kezelés [változást eredményezett](#) a PFS(1,9, illetve 2,0 hónap), OS (6,4, illetve 7,1 hónap) és objektív válasz (ORR) (1,0, illetve 1,6%) tekintetében (4, 19). A trifluridin/tipiracil monoterápia valós életbeli hatásossága az előbbiekhöz hasonló eredményt mutatott (18). Ismeretes továbbá az is, hogy az angiogenezis gátlásának progresszió túl fenntartása klinikailag hatékony előzetes bevacizumabkezelést követően (21, 22), habár ez idáig második vonalon túl a bevacizumab

nem mutatott szignifikáns hatékonyságot. Az előzetes ismeretek alapján logikus volt a bevacizumab trifluridin/tipiracillel történő kombinálása; az ezzel kapcsolatos fázis II vizsgálatok megerősítették, hogy a kombináció révén a teljes túlélés javul.

Ha a SUNLIGHT vizsgálat száraz – és örömteli – eredményeit közelebbről is megvizsgáljuk, a feljebb említett eredményesség még hangsúlyosabbnak látszik. Ugyanis a páciensek 69%-a RAS-mutáns volt, amely magasabb arány, mint az mCRC-vizsgálatokban szokásos. Továbbá a betegek 76%-a kapott VEGF-gátlót a korábbi kezelési vonalakban, és 28% bevacizumabot is.

A bevacizumabbal való magas arányú előkezeltség ellenére az elemzésekből egyértelműen látszik, hogy a bevacizumab hozzáadásából minden előre meghatározott alcsoportnak előnye származott, beleértve a korábban bevacizumabbal kezelt betegeket is (HR = 0,73; 95%-os CI = 0,56–0,92), életkortól, nemtől, az elsődleges betegség helyétől, az áttétes helyek számától vagy a RAS-mutációs státusztól függetlenül figyelték meg. Utóbbival kapcsolatban kiemelendő, hogy korábban, ebben a RAS-mutált alcsoportban a bevacizumab+kemoterápia csak marginális OS-előnyököt eredményezett [23].

Összefoglalva tehát elmondható, hogy a trifluridin/tipiracil és bevacizumab kombináció minden tekintetben javította a metasztatikus kolorektális karcinómás betegek túlélési esélyeit, elfogadható mellékhatásprofil és megtartott életminőség mellett. Ez az eredmény a monoterápiához képest igen jelentősnek látszik. Ennek elismeréseként a trifluridin/tipiracil és bevacizumab kombináció immár az NCCN [24] és ESMO [25] irányelvekben is megjelenik. A frissített ESMO iránymutatások ismét megerősítik a bevacizumabbal kombinált FTD/TPI klinikai előnyeit, amit legmagasabb I;A evidencia szinttel és 4-es MCBS pontszámmal (a monoterápia esetében a 3-as MCBS pontszámmal szemben) ajánlanak mCRC-s betegek kezelésére.

Továbbá az sem elhanyagolható, hogy a trifluridin/tipiracil kombináció rendkívül észszerű gyógyszerfejlesztési irány, amely megújította a fluoropirimidin-gerincű kolorektális karcinóma kemoterápiás kezelésére vonatkozó, hosszú évek alatt megrögződött gondolatainkat. Újabb vizsgálatokkal keresnek választ a RAS-vad esetekben az EGFR-gátlókkal történő kombináció, illetve új RAS-gátlók megjelenésével a RAS-mutáns esetben hármas kombináció hatására.

IRODALOM

1. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:777–783
2. Los M, Roodhart JM, Voest EE. Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatelanib in the treatment of advanced colorectal cancer. *The Oncologist* 12 (4): 443–50, doi:10.1634/theoncologist.12-4-443. PMID 17470687xx
3. <https://www.drugs.com/monograph/bevacizumab.html>xx
4. 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: 1909–1919
5. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et al. The subgroups of the phase III RE-COURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2018;90: 63–72
6. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 412–420

7. Takahashi T, Yamazaki K, Oki E, et al. Phase II study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab by RAS mutation status in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: JFMC51-1702-C7. *ESMO Open* 2021; 6: 100093
8. Yoshida Y, Yamada T, Kamiyama H, et al. Combination of TAS-102 and bevacizumab as third-line treatment for metastatic colorectal cancer: TAS-CC3 study. *Int J Clin Oncol* 2021; 26: 11–117
9. Satake H, Kato T, Oba K, et al. Phase Ib/II study of biweekly TAS-102 in combination with bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies [BITS Study]. *Oncologist* 2020; 25: e1855–e1863
10. Bendell JC, Rosen LS, Mayer RJ, et al. Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 925–932
11. Mayer RJ, Hochster HS, Cohen SJ, et al. Safety of trifluridine/tipiracil in an open-label expanded-access program in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82: 961–969
12. Prager GW, Taieb JM, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388:1657–1667, doi: 10.1056/NEJMoa2214963
13. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1467–1480, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. PMID: 31631858
14. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019 Oct 24;381(17):1632–1643, doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309
15. Ciardiello D, Vitiello PP, Cardone C, et al. Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. *Cancer Treat Rev* 2019 Jun;76:22–32, doi: 10.1016/j.ctrv.2019.04.003, Epub 2019 May 4. PMID: 31079031, Dasari A, Sobrero A, Yao J, et al. J. Eng C. FRESCO-2: a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncol* 2021 Aug;17(24):3151–3162, doi: 10.2217/fo-2021-0202, Epub 2021 May 17. PMID: 33993740
16. Bregni G, Sciallero S, Sobrero A. HER2 amplification and anti-EGFR sensitivity in advanced colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5: 605–606, doi:10.1001/jamaoncol.2018.7229
17. Dasari A, Sobrero A, Yao J, et al. A global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncol* 2021 Aug;17(24):3151–3162, doi: 10.2217/fo-2021-0202, Epub 2021 May 17. PMID: 33993740
18. Arnold D, Prager GW, Quintela A, et al. Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2018 Apr 1;29(4):835–856, doi: 10.1093/annonc/mdy038, PMID: 29452346; PMCID: PMC5913602
19. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013 Jan 26; 381(9863):303–12, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X, Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177514
20. Cremolini C, Rossini D, Martinelli E, et al. Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Register in the Frame of the Italian Compassionate Use Program. *Oncologist* 2018 Oct;23(10):1178–1187, doi: 10.1634/theoncologist.2017-0573, Epub 2018 May 8. PMID: 29739893; PMCID: PMC6263124
21. Tsai HL, Huang CW, Ma CJ, et al. An observational study of vascular endothelial growth factor inhibitors as second-line treatment for metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab plus FOLFIRI beyond progression: the association with RAS mutation and tumor sidedness. *Transl Cancer Res* 2019 Oct;8(6):2357–2370, doi: 10.21037/tcr.2019.09.59, PMID: 35116988; PMCID: PMC8798720
22. Nakayama G, Uehara K, Ishiguro K, et al. The efficacy and safety of bevacizumab beyond first progression in patients treated with first-line mFOLFOX6 followed by second-line FOLFIRI in advanced colorectal cancer: a multicenter, single-arm, phase II trial (CCOG-0801). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012 Oct;70(4):575–81, doi: 10.1007/s00280-012-1948-1, Epub 2012 Aug 12., PMID: 22886005; PMCID: PMC3456942
23. Zhou M, Yu P, Qu J, et al. Efficacy of bevacizumab in the first-line treatment of patients with RAS mutations metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2016;40:361–9
24. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
25. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023 Jan;34(1):10–32, doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003, Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056

A cikk megjelenését a **Servier Hungária Kft.** támogatta.

A cikkben szereplő tartalom a szerző véleménye.

Az összefoglalót készítette: **Dr. Horváth Zsolt**