

# Terapie trifluridinem/tipiracilem a regorafenibem u pacientů s předléčeným metastatickým kolorektálním karcinomem – zkušenosti z České republiky

## Therapy with Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib in Patients with Pre-treated Metastatic Colorectal Cancer – Experience from the Czech Republic

Grell P.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně

Na sympoziu Americké společnosti pro klinickou onkologii (American Society of Clinical Oncology – ASCO) zaměřeném na nádory gastrointestinálního traktu konaném v roce 2020 a následně na konferenci PragueONCO jsme prezentovali práci, která u pacientů s refrakterním metastatickým kolorektálním karcinomem (colorectal cancer – CRC) analyzovala různé klinické a laboratorní faktory, které by mohly pomoci s indikací terapie. CRC je celosvětově 4. nejčastější malignitou a 3. nejčastější příčinou úmrtí na onkologická onemocnění [1]. I když počty případů CRC v ČR v posledních letech klesají, pořád je to 2. nejčastější malignita a je zodpovědná za 3. nejvyšší mortalitu [2]. Asi 20 % případů je diagnostikovaných již v klinickém stadiu IV. Díky novým lékům, vč. biologické a cílené terapie, a strategiím, jako metastazektomie a udržovací terapie, se dnes daří prodlužovat život pacientů s metastatickým CRC až o 30 a více měsíců. Více než třetina pacientů s metastatickým CRC je po 2 liniích léčby v dobrém klinickém stavu a jsou schopni absolvovat další léčbu [3]. Trifluridin/tipiracil (TAS-102) a regorafenib jsou indikovány právě u pacientů s refrakterním metastatickým CRC, kteří absolvovali předchozí léčbu oxaliplatinou, irinotekanem, fluo-

ropyrimidiny a event. biologickou léčbu. Nejsou známy faktory, které by se používaly v běžné klinické praxi pro selekci pacientů k jednomu nebo druhému léku, proto jsme se je snažili identifikovat na souboru pacientů ze čtyř českých pracovišť (Masarykův onkologický ústav v Brně, Thomayerova nemocnice v Praze, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice Hradec Králové) [4].

Retrospektivně jsme analyzovali soubor 212 pacientů, kteří absolvovali léčbu TAS-102 a/nebo regorafenibem. Byly analyzovány různé klinické a laboratorní faktory spojené s přežitím bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) a celkovým přežitím (overall survival – OS). Z našeho souboru absolvovalo 160 pacientů léčbu TAS-102 a 80 pacientů léčbu regorafenibem. Charakteristika pacientů v jednotlivých skupinách byla podobná, nicméně ve třech parametrech se skupiny statisticky lišily – více pacientů ve skupině s regorafenibem mělo čas od diagnózy metastatického onemocnění do zahájení terapie  $\geq 24$  měsíců (76 vs. 64 %), naopak ve skupině s TAS-102 byla linie léčby, ve které byla léčba podávána, nižší (3 vs. 4, průměr 3,5 vs. 3,8) a také byl nižší počet pacientů s postižením  $\geq 3$  orgánů (23 vs. 39 %). Medián sledování pacientů ve stu-

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Peter Grell, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav v Brně  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: grell@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 4. 2020  
Přijato/Accepted: 9. 4. 20120

doi: 10.14735/amko2020234

dii (follow-up) byl 16,5 měsíce. Medián počtu podaných cyklů léčby byl v obou skupinách stejný – tři. Míra kontroly onemocnění v obou skupinách byla stejná (21 % pro TAS-102 a 20 % pro regorafenib). Medián OS pro TAS-102 byl 10,2 měsíce a pro regorafenib 6,9 měsíce. V pří-

mém srovnání bylo přežití u pacientů s TAS-102 statisticky významně delší (HR 0,71; 95% CI 0,53–0,99;  $p = 0,03$ ). Medián PFS pro TAS-102 byl 3,3 měsíce a pro regorafenib 2,8 měsíce. V přímém srovnání bylo PFS u pacientů s TAS-102 opět statisticky významně delší (HR 0,73; 95% CI 0,54–0,99;  $p = 0,03$ ). Toto přímé srovnání OS i PFS je potřeba brát s rezervou; charakteristiky pacientů v obou skupinách nebyly stejné a jedná se o retrospektivní analýzu na relativně menším souboru pacientů. Dále jsme hodnotili toxicitu terapie v jednotlivých skupinách. Jakákoliv toxicita se vyskytla u 88 % pacientů ve skupině s TAS-102 a u 84 % ve skupině s regorafenibem. Toxicita stupně  $\geq 3$  byla signifikantně častější u pacientů s TAS-102 (41 vs. 28 %), a to zejména z důvodu výskytu neutropenie stupně  $\geq 3$  u 35 % pacientů. U TAS-102 byl dále častější výskyt trombocytopenie (19 vs. 6 %) a nevolnosti (33 vs. 14 %). Naopak ve skupině s regorafenibem byl vyšší výskyt stomatitidy (8 vs. 1 %), syndromu ruka-noha (41 vs. 0 %), vyrážky (16 vs. 0 %) a hypertenze (8 vs. 0 %). Více pacientů s regorafenibem muselo redukovat dávku léku (78 vs. 30 %). Febrilní neutropenie se vyskytla u 2,5 % pacientů ve skupině s TAS-102. Dále jsme hodnotili parametry spojené s delším přežíváním. Faktory spojené s delším OS pro celou skupinu byly: čas od diagnózy metastatického onemocnění do zahájení terapie  $\geq 24$  měsíců (HR 0,49;  $p < 0,001$ ), výkonnostní stav hodnocený na škále ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 vs. 1 (HR 0,65;  $p = 0,007$ ), vstupní hladina leukocytů  $\leq 8 \times 10^9/l$  (HR 0,47;  $p < 0,001$ ), vstupní hodnota C-reaktivního proteinu

(CRP) v normě (HR 0,47;  $p < 0,001$ ), čas od poslední terapie  $\geq 3$  měsíce (5-fluorouracil nebo kapecitabin v případě TAS-102 a anti-VEGF v případě regorafenibu) (HR 0,66;  $p = 0,006$ ). Z těchto faktorů jsme vytvořili skórovací systém TASREG. Pacientovi byl přiřazen 1 bod, pokud splňoval daný faktor, a výsledné skóre bylo součtem těchto bodů. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin: pacienti s vysokým rizikem měli 0–1 bod, se středním rizikem 2–3 body a s příznivým rizikem  $\geq 4$  bodů. OS v celém souboru dle skupin bylo: 3,2 měsíce ve skupině s vysokým rizikem, 8,9 měsíce ve skupině se středním rizikem a 14,6 měsíce ve skupině s příznivým rizikem ( $p < 0,001$ ). Skóre bylo signifikantní i pro PFS: 1,8 měsíce ve skupině s vysokým rizikem, 3,2 měsíce ve skupině se středním rizikem a 4,1 měsíce ve skupině s příznivým rizikem ( $p < 0,001$ ). TASREG skóre platilo, i když jsme hodnotili léčebné skupiny zvlášť – OS pro TAS-102 dle skupiny bylo 3,2 měsíce pro vysoké riziko, 9,6 měsíce pro střední riziko a 24,1 měsíce pro skupinu s příznivým rizikem ( $p < 0,001$ ). OS pro regorafenib bylo 2,7 měsíce pro vysoké riziko, 7,0 měsíce pro střední riziko a 11,6 měsíce pro skupinu s příznivým rizikem ( $p < 0,001$ ). Dále jsme hodnotili faktory spojené s OS specifické pro TAS-102 a regorafenib zvlášť. Pro TAS-102 byly faktory spojené s delším OS následující: dosažení neutropenie stupně  $\geq 2$  v průběhu léčby (HR 0,34;  $p < 0,001$ ), dosažení trombocytopenie stupně 2 a vyššího v průběhu léčby (HR 0,45;  $p = 0,028$ ) a pacienti bez monocytózy vstupně měli delší přežití (HR 0,50;  $p = 0,036$ ). Delší přežití ve skupině s regorafenibem měli pacienti s hladinou laktátdehydrogenázy

v normě (HR 0,40;  $p < 0,001$ ), pacienti jen s plicními metastázami (HR 0,36;  $p = 0,008$ ) a pacienti s non-synchronním metastatickým onemocněním (HR 0,39;  $p < 0,001$ ).

Terapie TAS-102 a regorafenibem představují relativně účinnou terapii u pacientů s předléceným metastatickým CRC. Pomocí TASREG skóre lze vyloučit skupinu pacientů, kteří budou z léčby nejméně profitovat a dosahovat přežití třeba až 15 měsíců. Naopak někteří pacienti z léčby neprofitují a vhodnou možností pro ně je kvalitní symptomatická a podpůrná terapie. TAS-102 se zdá být mírně účinnější než regorafenib (ale jedná se o nerandomizovanou retrospektivní analýzu a rovněž byly přítomny rozdíly v charakteristice pacientů). Dokázali jsme také najít faktory spojené s lepším přežitím specifické pro jednotlivé preparáty (pro TAS-102 – monocytóza, trombocytopenie a neutropenie během léčby a pro regorafenib – hladina laktátdehydrogenázy, přítomnost pouze plicních metastáz a non-synchronní onemocnění).

## Literatura

1. IARC CancerBase No. 11. [online]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Novotvary 2016. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>.
3. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: first-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3718–3726. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2887.
4. Grell P, Borilova S, Schwanzer R et al. Factors associated with effectiveness of trifluridine/tipiracil versus regorafenib in patients with pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl 4): 137. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.137.