

Fruchintinib v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Stanislav Batko

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

Systémová léčba metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) využívá cytostatickou, cílenou léčbu a imunoterapii. Blokáda neoangiogeneze je u mCRC využívána již dvě dekády. Fruchintinib je novým tyrosinkinázovým inhibitorem zaměřeným na blokádu receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) 1–3, který v populaci silně předlčených pacientů proti placebu prokázal statisticky signifikantní přínos v celkovém přežití, přičemž je spojen s příznivým, dobře zvladatelným profilem vedlejších účinků a je novým léčebným standardem ve čtvrté a vyšší linii terapie mCRC.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, fruchintinib.

Role of Fruquintinib in metastatic colorectal cancer

The systemic treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) includes the use of cytostatics, targeted therapy, and immunotherapy. Neoangiogenesis blockade has been a part of mCRC treatment for two decades. Fruquintinib, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1–3 blockade, significantly improved overall survival compared to a placebo in a heavily pretreated patient population. It also comes with a favourable, well-managed side-effect profile and is now the new standard of care for fourth line therapy for mCRC.

Key words: metastatic colorectal cancer, Fruquintinib.

Úvod

Aktuální statistiky nádorových onemocnění z roku 2022 umísťují v parametru incidence kolorektální karcinom na třetí místo po karcinomech plic a nádorech prsu (1). Tato jednotka tudíž tvoří 9,6 % všech nových malignit a podílí se 9,3 % na úmrtích na nádorová onemocnění, což promítnuto do absolutních čísel znamená 1,9 milionů nově diagnostikovaných pacientů a 900 tisíc, kteří na toto onemocnění zemřeli. Za posledních 20 let tak došlo k výraznému nárůstu incidence i mortality, neboť v roce 2002 byl reportován 1 milion nových případů a 700 tisíc úmrtí (2). Data z České republiky ukazují odlišnou dynamiku, neboť v posledních dvou dekáдах došlo k signifikantnímu poklesu incidence i mortality (3). Ze světových statistik vyplývá příznivý trend ve smyslu snižujícího se poměru zemřelých

proti nově diagnostikovaným, přesto u významné části pacientů s lokalizovaným onemocněním dochází po léčbě k relapsu a rozvoji metastatického onemocnění. V systémové léčbě metastatického kolorektálního karcinomu se uplatňuje chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie a jejich kombinace (4). V klinické praxi je u většiny pacientů v rámci léčebného algoritmu napříč liniemi používána antiangiogenní terapie, reprezentovaná v současnosti bevacizumabem, afliberceptem nebo regorafenibem (4). Nově se naše léčebné možnosti rozrostly o preparát fruchintinib.

Klinická data fruchintinibu

Fruchintinib je malý tyrosinkinázový inhibitor inhibující VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3, vykazuje však také slabou inhibiční aktivitu RET, FGFR-1 a c-KIT. Farmakokinetické studie

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(4):279-282

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.058>

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 9. 2024

MUDr. Stanislav Batko

stanislav.batko@fnmotol.cz

ukázaly dlouhý plazmatický poločas umožňující dávkování jednou denně, přičemž doporučily denní dávku 5 mg.

Studie FRESKO

Povzbudivé výsledky studie fáze Ib (5) u předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem vedly k realizaci multicentrické randomizované studie fáze III FRESKO (6). Vstupní kritéria zařazení vyžadovala předléčenost nejméně dvěma liniemi terapie pro metastatické onemocnění, věk 18–75 let, výkonnostní stav ECOG 0–1 a ejekční frakci levé komory (LVEF) $\geq 50\%$. Vylučovací kritéria zahrnovala pacienty s hypertenzí, proteinurií $\geq 2+$, jakékoliv aktuální či předchozí metastatické postižení mozku a komorbiditu spojené se zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení či perforace. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podání fruchintinibu v dávce 5 mg jedenkrát denně po dobu 21 dní v rámci 28denního cyklu léčby, nebo k podání placeba ve stejném režimu. Léčba probíhala do progresu, nezvladatelné toxicity či odvolání souhlasu pacienta. Primárním cílem studie bylo celkové přežití, mezi sekundární cíle patřilo přežití bez progresu, četnost objektivních odpovědí, četnost kontroly onemocnění, trvání odpovědi, trvání stabilizace onemocnění a bezpečnostní profil. Ve studii nebyl povolen přechod mezi rameny po progresu. Celkově bylo mezi lety 2014 až 2016 zařazeno 416 pacientů, z toho 278 k aktivní léčbě a 138 k podání placeba. V rameni léčeném fruchintinibem došlo ke statisticky signifikantnímu prodloužení mediánu celkového přežití na 9,3 měsíce v porovnání s 6,57 měsíce v rameni s placebem korespondující s 35% poklesem rizika úmrtí (HR 0,65 [95% CI, 0,51–0,83]; $p < 0,001$). Medián přežití bez progresu při léčbě fruchintinibem činil 3,71 měsíce oproti 1,84 měsíce u placeba (HR 0,26 [95% CI, 0,21–0,34]; $p < 0,001$). Fruchintinib navodil kontrolu onemocnění u 62,2% pacientů v porovnání s 12,3% v placebo rameni. Nejčastější nežádoucí příhody jakéhokoliv stupně při léčbě fruchintinibem zahrnovaly rozvoj arteriální hypertenze u 55,4% pacientů, hand-foot syndrom u 49,3%, proteinurie u 42,1% pacientů. Nežádoucí příhody stupně 3–4 reportované při léčbě fruchintinibem seřazené dle četnosti zahrnovaly arteriální hypertenzi (21,2%), hand-foot syndrom (10,8%) a proteinurii (3,2%).

Tab. 1. Demografické charakteristiky studiové populace

Parametr n (%)		Fruchintinib + BSC n = 461	Placebo + BSC n = 230
Věk	Medián (rozpětí) ≥ 65 let	64 (56–70) 214 (46)	64 (56–69) 111 (48)
Pohlaví	Ženy Muži	216 (47) 245 (53)	90 (39) 140 (61)
Region	Severní Amerika Evropa Japonsko Austrálie	82 (18) 329 (71) 40 (9) 10 (2)	42 (18) 166 (72) 16 (7) 6 (3)
ECOG PS	0 1	196 (43) 265 (57)	102 (44) 128 (56)
Primární místo při první diagnóze	Levá část tračníku Pravá část tračníku Levý i pravý tračník Neznámá lokalizace v tračníku Rektum	192 (42) 97 (21) 4 (1) 25 (5) 143 (31)	92 (40) 53 (23) 2 (1) 13 (6) 70 (30)
Jaterní metastázy	Ano Ne	339 (74) 122 (26)	156 (68) 74 (32)
Doba trvání metastatické nemoci	≤ 18 měsíců > 18 měsíců	37 (8) 424 (92)	13 (6) 217 (94)
RAS status	Wild type Mutovaný	170 (37) 291 (63)	85 (37) 145 (63)
BRAF V600E mutace	Ne Ano Jiné/neznámo	401 (87) 7 (2) 53 (11)	198 (86) 10 (4) 22 (10)
Předchozí linie léčby (metastatické onemocnění)	Medián (rozpětí) ≤ 3 > 3	4 (3–6) 125 (27) 336 (73)	4 (3–6) 64 (28) 166 (72)
Předchozí terapie	VEGF inhibitor EGFR inhibitor	445 (97) 180 (39)	221 (96) 88 (38)
Předchozí trifluridin/ tipiracil nebo regorafenib	Trifluridin/tipiracil Regorafenib Obojí	240 (52) 40 (9) 181 (39)	121 (53) 18 (8) 91 (40)

Ukončení léčby v důsledku nežádoucí příhody nastalo u 15,1% pacientů v aktivním rameni oproti 5,8% pacientům s placebem. Přerušeni léčby či redukce dávky fruchintinibu byly zaznamenány u 47,1% pacientů.

Studie FRESKO měla několik slabín; první spočívala v nízkém počtu pacientů předléčených cílenou léčbou zejména antiangiogenními preparáty. Dále v době publikace výsledků studie FRESKO již byly v reálné klinické praxi používány léčebné alternativy jako regorafenib nebo trifluridin/tipiracil, a proto byla volba placeba do srovnávacího ramene designově zastaralá. Nejdůležitější limitací představovala čistě čínská kohorta pacientů.

Studie FRESKO-2

Odpověď na tyto skutečnosti byla multicentrická, mezinárodní studie fáze III FRESKO-2 (7), v níž byli zařazení pacienti ve 124 centrech napříč Evropou, Severní Amerikou, Asií a Austrálií. Základním rozdílem v designu nad rámec předléčenosti oxaliplatinou, 5-fluorouracilem, irinotekanem anti-VEGF terapií

a anti-EGFR terapií u RAS wildtype nádorů představovala podmínka předléčenosti trifluridin/tipiracilem a/nebo regorafenibem ve třetí linii a také v rámci molekulárních subtypů imunoterapií u nádorů s mikrosatelitovou instabilitou/deficitem mismatch repair genů (MSI/dMMR) a BRAF cílenou léčbou u BRAF V600E mutovaných nádorů. Stejně jako ve studii FRESKO byli vhodní pacienti přiřazeni v poměru 2:1 do aktivního ramene s fruchintinibem, nebo do ramene s placebem v dávkovacím režimu 5 mg jedenkrát denně po dobu 21 dnů a následných 7 dní pauzy. Ani v této studii nebyl povolen přechod mezi rameny po progresu. Primárním cílem studie bylo opět celkové přežití, sekundární cíle pak zahrnovaly přežití bez progresu, četnost objektivních odpovědí, četnost kontroly onemocnění, trvání odpovědi, bezpečnost a kvalitu života.

Do studie bylo nakonec mezi srpnem 2020 až prosincem 2021 zařazeno 691 pacientů, z toho 461 k podání fruchintinibu a 230 k podání placeba. Nejvyšší zastoupení pacientů měla se 71,6% Evropa, následovaná Severní

Amerikou s 18 % pacientů a 9 % zastoupení asijské populace. Ve studiové populaci byli pacienti předléčení anti-VEGF terapií 96 %, a anti-EGFR terapií v 39 %, což korespondovalo s 37 % zastoupením RAS wildtype onemocnění. BRAF mutace byla přítomna u 2,4 % a MSI/dMMR u 1,3 % pacientů. Medián předchozích léčebných linií činil 4 (3–6), přičemž 52 % pacientů před vstupem do studie podstoupilo terapii samotným trifluridin/tipiracilem, 8 % pak samotným regorafenibem a 39 % pak oběma léčiv.

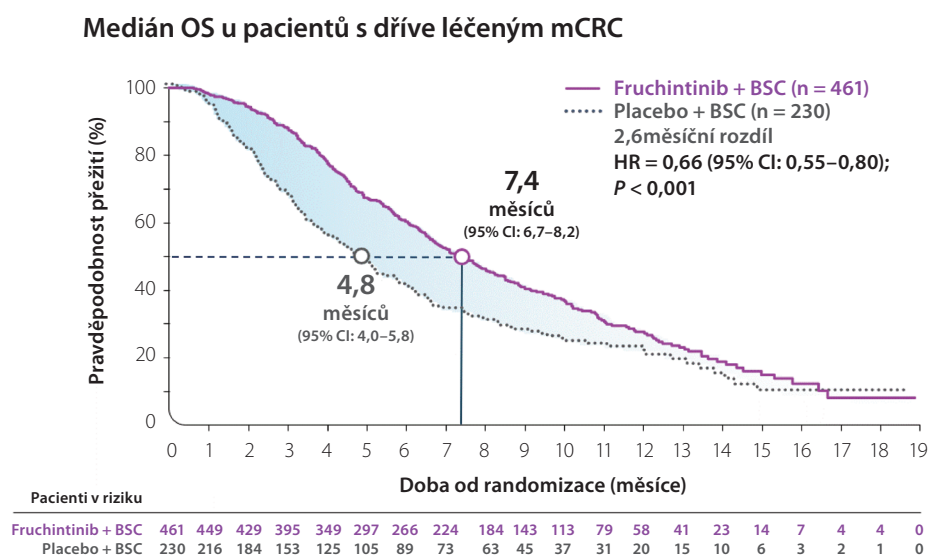
Léčba fruchintinibem byla v porovnání s placebem spojena se statisticky signifikantním prodloužením mediánu celkového přežití na 7,4 měsíce oproti 4,8 měsíce u placeba, a došlo tudíž k 34 % snížení rizika úmrtí (HR 0,66, CI 0,55–0,80), $p < 0,0001$ (Graf 1). Také v dalších parametrech bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení; medián přežití bez progresu činil v rameni s fruchintinibem 3,7 měsíce, u placeba 1,8 měsíce, léčba fruchintinibem byla spojena s 68 % snížením rizika progresu onemocnění (HR 0,32, CI 0,27–0,39, $p < 0,0001$). Podskupinové analýzy přežití bez progresu ukázaly konzistentní efekt napříč všemi zkoumanými podskupinami. Podskupinová analýza celkového přežití pak také prokázala efekt ve většině podskupin, kromě těch s velmi malými počty pacientů. Zásadní je potvrzení profitu fruchintinibu u pacientů předléčených anti-VEGF preparáty (HR 0,683 (0,565–0,827)) a také v situaci předchozí léčby jak samotným trifluridin/tipiracilem, tak i trifluridin/tipiracilem a regorafenibem. Podskupina předléčená samotným regorafenibem čítala velmi malý počet (58) pacientů, čímž lze vysvětlit absenci signifikantního benefitu. Nejčastější odpověď na léčbu fruchintinibem byla stabilizace onemocnění, která byla zaznamenána u 54 % pacientů v aktivním rameni, zatímco v rameni s placebem nastala u 16 % pacientů. Nebyly reportovány žádné kompletní odpovědi v žádné z léčebných ramen a parciální odpověď byla popsána u 2 % pacientů v aktivním rameni a žádného pacienta s placebem. Kontroly onemocnění bylo dosaženo u 56 % pacientů s fruchintinibem a 16 % pacientů s placebem. Pozoruhodné je trvání odpovědi na léčbu fruchintinibem, jenž činilo 10,7 měsíce, oproti 2,1 měsícům u placeba. Bezpečnostní profil fruchintinibu byl v souladu s výsled-

ky předchozích studií, nejčastější nežádoucí příhody (Tab. 2) zahrnovaly arteriální hypertenzi, astenii, průjem a hand-foot syndrom. Proteinurie byla zaznamenána u 18 % pacientů, avšak pouze u 2 % dosáhla závažnost grade ≥ 3 , pokles ejekční frakce levé komory byl zaznamenán u 1 % pacientů, čímž se nelišil od kontrolního ramene s placebem s 1 % výskytu. Perforace gastrointestinálního traktu byly zaznamenány u 4 % pacientů, z toho u 2 % grade ≥ 3 . V rameni s fruchintinibem došlo k přerušení dávky v důsledku nežádoucích příhod u 47 % pacientů, zatímco redukce dávky byla provedena u 24 % pacientů, a to z důvodu hand-foot syndromu, arteriální hypertenze a astenie. Podíly pacientů, kteří ukončili léčbu v důsledku nežádoucích příhod, byly v obou ramenech obdobné (21 % při fruchintinibu vs. 20 % u placeba).

Závěr

Antiangiogenní terapie se v léčbě kolorektálního karcinomu úspěšně uplatňuje již od roku 2004, kdy kombinace bevacizumabu s chemoterapií v první linii léčby prokázala zlepšení celkového přežití (8). Potvrzení benefitu přinesly také studie v druhé (9–11) a třetí linii (12) léčby metastatického onemocnění. Pozoruhodné jsou však účinky fruchintinibu v rámci tyrosinkinázových inhibitorů, které jsou u této diagnózy zastoupeny pouze regorafenibem na základě výsledků studie CORRECT (13). Naproti tomu řada dalších studií s jinými zástupci tyrosinkinázových inhibitorů zahrnující axitinib (14), sorafenib (15) nebo sunitinib (16) nepřinesla důkazy o účinnosti. Mechanismus účinku fruchintinibu zaměřený na inhibici VEGFR 1–3 s potlačenou tyrosinkinázovou aktivitou na jiných receptorech

Graf 1. Medián celkového přežití



Tab. 2. Shrnutí nejvýznamnějších nežádoucích příhod ve studii FRESKO-2

Nežádoucí účinky vyskytující se u ≥ 15 % pacientů ve FRESKO-2				
Nežádoucí účinek	Fruchintinib + BSC (n = 456)		Placebo + BSC (n = 230)	
	Všechny stupně (%)	Stupně 3/4 (%)	Všechny stupně (%)	Stupně 3/4 (%)
Hypertenze	37	14	9	1
Astenie	34	8	23	4
Snížená chuť k jídlu	27	2	17	1
Průjem	24	4	10	0
Hypotyreóza	21	<1	<1	0
Únava	20	4	16	1
Syndrom ruka-noha	19	6	3	0
Bolest břicha	18	3	16	3
Nauzea	17	1	18	1
Proteinurie	17	2	5	1
Zácpa	17	<1	10	0
Porucha hlasu	16	0	5	0
Stomatitida	15	2	3	<1

prokázal přínos v přežití, a navíc je spojen s příznivým a zvladatelným bezpečnostním profilem. Řada pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem se navíc díky po-

krokům v algoritmech systémové léčby, ale i většímu zapojení lokálních léčebných metod dostane do situace, kdy zůstávají ve velmi dobrém výkonnostním stavu, avšak nezbyvají

žádné možnosti léčebného ovlivnění onemocnění. Fruchintinib představuje další naději pro pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem na prodloužení života.

LITERATURA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002†. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2005;55:74-108. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>.
3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Brono: Masarykova univerzita; 2005. [cit. 2024-9-09]. Available from: http://www.svod.cz/Verze_7.0 [2007].
4. Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open.* 2023;8(3):101558. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101558. Epub 2023 May 24. PMID: 37236086; PMCID: PMC10220270.
5. Xu RH, Li J, Bai Y, et al. Safety and efficacy of fruquintinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a phase Ib study and a randomized double-blind phase II study. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):22.
6. Li J, Qin S, Xu RH, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESKO randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(24):2486-2496.
7. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. FRESKO-2 Study Investigators. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESKO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2023;402(10395):41-53. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37331369.
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-2342. doi: 10.1056/NEJMoa032691. PMID: 15175435.
9. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37.
10. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(28):3499-3506.
11. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499-508. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00000-0.
12. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2023;388(18):1657-1667.
13. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. 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.
14. Infante JR, Reid TR, Cohn AL, et al. Axitinib and/or bevacizumab with modified FOLFOX-6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 study. *Cancer.* 2013;119(14):2555-2563. doi: 10.1002/cncr.28112. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23605883.
15. Tabernero J, Garcia-Carbonero R, Cassidy J, et al. *Clin Cancer Res.* May 1 2013;19(9):2541-2550.
16. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska A, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Either Sunitinib or Placebo in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(10):1341-1347.