

曲氟尿苷替匹嘧啶在转移性结直肠癌中的应用进展

张玉琪¹ 林思祥^{2▲} 李艳如¹ 唐思杰¹

1. 滨州医学院第二临床医学院, 山东烟台 264100; 2. 滨州医学院烟台附属医院肿瘤中心, 山东烟台 264100

[摘要] 结直肠癌(CRC)是全球常见的恶性肿瘤,早期症状不明显、诊断困难,而转移性结直肠癌(mCRC)患者预后较差。新型化疗药物曲氟尿苷替匹嘧啶(TAS-102)是一种氟尿嘧啶类药物,具有抑制肿瘤生长和血管生成的作用,能显著延长mCRC患者的中位总生存期(mOS)和中位无进展生存期(mFPS)。TAS-102的不良反​​应可控,已经被多个权威指南推荐为晚期三线CRC的标准化疗药物。此外,TAS-102联合多种药物尤其是靶向药物贝伐珠单抗治疗使mCRC患者有较好获益,成为治疗mCRC的新选择。本文阐述了TAS-102的作用机制及其在mCRC的临床应用,并对TAS-102新的联合治疗方案进行展望。

[关键词] 曲氟尿苷替匹嘧啶; 化疗; 结直肠癌; 氟尿嘧啶类

[中图分类号] R735.34 [文献标识码] A [文章编号] 2095-0616(2025)05-0033-04

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.05.08

Application progress of Trifluridine/Tipiracil in metastatic colorectal cancer

ZHANG Yuqi¹ LIN Sixiang² LI Yanru¹ TANG Sijie¹

1. The Second Clinical Medical College of Binzhou Medical University, Shandong, Yantai 264100, China; 2. Cancer Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University in Yantai City, Shandong, Yantai 264100, China

[Abstract] Colorectal cancer (CRC) is a common malignant tumor in the world, and its early symptoms are not obvious, and its diagnosis is difficult. However, patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) have a poor prognosis. Trifluridine/Tipiracil (TAS-102), a new chemotherapy drug, is a fluorouracil drug, which can inhibit tumor growth and angiogenesis, and can significantly prolong the median overall survival (mOS) and median progression free survival (mFPS) of mCRC patients. The adverse reactions of TAS-102 can be controlled, and it has been recommended by many authoritative guidelines as the standard chemotherapy drug for advanced third-line colorectal cancer. In addition, TAS-102 combined with multiple drugs, especially the targeted drug bevacizumab, has benefited mCRC patients and become a new choice for the treatment of mCRC. The function mechanism of TAS-102 and its clinical application in mCRC is expounded, and the new combined treatment scheme of TAS-102 is looked forward in this paper.

[Key words] Trifluridine/Tipiracil; Chemotherapy; Colorectal cancer; Fluorouracil

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前世界范围内发病率和病死率都较高的恶性肿瘤之一。据国际癌症研究机构的数据,2020年全球新增CRC病例达到188万例,占有恶性肿瘤新发病例的9.7%,而病死病例则高达91.6万例,占全部恶性肿瘤相关病死的9.2%^[1]。在中国,CRC的发病率位列第二,病死率居于第四^[2]。早期CRC患者通常缺乏特异性症状或体征,大约25%的患者在初次诊断时就已经出现转移,另有50%的早期患者尽管接受了手术治疗,最终还是会展​​展成为转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)。对于mCRC而言,传统的治疗方法往往效果有限,5年生存率相对较低^[3]。

[基金项目] 山东省烟台市科技创新发展计划(2020MSGY084)。

▲通讯作者

尿嘧啶类药物作为治疗mCRC的基石,在临床上发挥了重要作用^[4]。自5-氟尿嘧啶问世以来,尚未有任何其他药物能取代其在CRC治疗中的核心地位。近年来,曲氟尿苷替匹嘧啶(Trifluridine/Tipiracil, TAS-102)作为一种新型的氟尿嘧啶类化疗药物,已经证明在CRC的治疗中具有显著的临床效益^[5]。本文旨在总结TAS-102在mCRC中的应用现状,并对TAS-102新的治疗方案进行展望。

1 TAS-102抗肿瘤的作用机制

TAS-102是由具有抗肿瘤作用的核苷类似物曲氟尿苷(trifluridine, FTD)和胸苷磷酸化酶抑制剂(thymidine phosphorylase inhibitors, TPI)以1:0.5的摩尔比例组成口服制剂。FTD通过阻断DNA合成,进而抑制肿瘤细胞增殖。而TPI则通过抑制胸

苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)的活性,阻止由TP介导的血管生成和转移,进而抑制肿瘤生长^[6-7]。此外,TPI还能减少口服FTD在肝脏和肠道内的降解,从而提高其生物利用度。值得注意的是,TAS-102不仅对氟尿嘧啶敏感的mCRC患者有效,而且对于那些对氟尿嘧啶产生耐药性的mCRC患者同样展现出良好的疗效,同时毒性较低。RECURSE研究表明^[8],在先前接受过至少两种标准系统性治疗方案的复发或不耐受mCRC患者中,TAS-102显著延长了中位总生存期(median overall survival, mOS)和中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)。由李进教授牵头的TERRA研究也证实^[9],与安慰剂相比,TAS-102能够改善mCRC患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)。就安全性而言,TAS-102的主要不良反应为骨髓抑制,但诸如手足综合征等其他副作用的发生率较低。值得注意的是,在TAGS和RECURSE两项研究中,TAS-102治疗组患者经历的与心脏相关不良事件(包括心肌梗死、心绞痛和心肌缺血)发生率低于对照组^[8,10]。基于此,TAS-102已经获得包括中国《CSCO结直肠癌诊疗指南》在内的四大权威指南推荐,是晚期三线CRC标准化疗药物。

2 TAS-102单药治疗

单药应用TAS-102在mCRC的治疗中展现出良好的疗效。单药治疗不仅能够提高mCRC患者的mPFS,而且对携带KRAS突变及野生型的患者均显示出有效性^[11]。RECURSE与TERRA两项研究进一步证实了TAS-102能够改善mCRC患者的mOS^[8-9]。并且,TAS-102的单药治疗不良反应较小,主要表现为可耐受的骨髓抑制。

3 TAS-102联合伊立替康治疗

伊立替康是一种拓扑异构酶I抑制剂。研究表明,CRC细胞能表达较高水平的拓扑异构酶,而伊立替康能有效抑制这些酶,从而杀伤CRC细胞^[12]。TAS-102与伊立替康的联合应用已被证实对CRC具有活性。除此之外,此方案还被证实对奥沙利铂难治性mCRC患者展现出良好的抗肿瘤效果^[13]。然而,由于这两种药物都作用于细胞DNA,因此患者可能会面临更严重的骨髓抑制和腹泻风险。

4 TAS-102联合奥沙利铂治疗

奥沙利铂作为一种烷化剂,能够抑制DNA和RNA合成,触发肿瘤细胞的程序性死亡,是我国治疗CRC的一线化疗方案中的基础用药。研究表明,TAS-102与奥沙利铂联合疗法在CRC治疗中表现

出良好的抗肿瘤活性^[14]。耶鲁大学癌症中心的一项临床研究证实,TAS-102联合奥沙利铂能够使部分患者的PFS和OS得以提高^[15]。此外,鉴于奥沙利铂的主要不良反应是神经系统损伤^[16],而这种副作用在TAS-102中并不显著,两者的联合应用不会导致明显的毒性叠加。

5 TAS-102联合靶向药物治疗

5.1 TAS-102联合帕尼单抗或西妥昔单抗治疗

帕尼单抗与西妥昔单抗均为人表皮生长因子受体抗体,在KRAS和NRAS野生型基因的CRC患者中有效。临床前研究显示^[17],TAS-102与这两种抗体联用可增强抗肿瘤作用。体内外试验表明,TAS-102联合帕尼单抗在KRAS野生型结肠癌模型中表现出显著疗效^[18],并对RAS家族野生型的mCRC患者有益^[19]。然而,此方案可能增加3/4级不良反应的风险,因此需要进一步研究来评估其安全性和耐受性。

5.2 TAS-102联合贝伐珠单抗治疗

贝伐珠单抗是一种人源化单克隆抗体,通过抑制血管内皮生长因子来阻止新血管生成,达到抗肿瘤效果。与TAS-102联用后,在CRC治疗中展现出优于单一疗法的抗肿瘤作用。此方案对不同基因突变状态(如KRAS或BRAF突变)的CRC患者同样有效。临床试验结果显示^[20-21],相较于单药治疗,TAS-102与贝伐珠单抗联合应用能显著提升CRC患者的OS及PFS。SUNLIGHT试验进一步证实^[22],这种联合疗法能够为mCRC患者带来更为明显的生存获益,具体体现在mPFS和mOS的延长。Nie等^[23]的一项研究亦指出,采用TAS-102与贝伐珠单抗的联合治疗策略不仅提高了患者的生存质量,且大部分不良反应均可被患者耐受。

5.3 TAS-102联合呋喹替尼治疗

呋喹替尼作为新一代的小分子血管内皮生长因子受体抑制剂,以其强大的活性及高度的选择性激酶亲和力而著称,具有显著的抗血管生成效果。对于那些对贝伐珠单抗产生耐药性的mCRC患者,呋喹替尼展现出了更好的治疗价值^[24]。当呋喹替尼与TAS-102联用时,不仅可以显著减少肿瘤内的微血管密度,而且相较于单一药物治疗,这种联合疗法还能带来更好的临床益处^[25]。Zou等^[26]分析发现,TAS-102与呋喹替尼的联合使用能够延长mCRC患者的mPFS以及mOS。尽管如此,该联合治疗方案的主要副作用为血液学毒性,且其发生率比单独使用TAS-102更高。因此,需要更多的临床证据来评估TAS-102与呋喹替尼联合治疗在mCRC患者中的安全性。

6 总结与展望

综上所述, TAS-102 无论是单独使用还是与其他药物如伊立替康、奥沙利铂联合应用, 在 CRC 治疗中均显示出了显著的疗效。特别是 TAS-102 与贝伐珠单抗的组合为晚期 CRC 患者提供了新的治疗选择。

多项关于 TAS-102 在 mCRC 中的临床研究正在进行(表 1)。TAS-102 联合放疗或免疫治疗也是近年来的研究热点。相信在不久的将来, TAS-102 还会有更多治疗方案出现, 为 mCRC 患者提供更多的临床获益。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

表1 ICTRP中TAS-102治疗mCRC相关临床研究

注册号	治疗方案	临床试验期别(期)	主要研究机构	注册时间
NCT06293014	TAS-102+ 贝伐珠单抗	II	河南省肿瘤医院	20240104
NCT06202001	伊立替康 + TAS-102+ 贝伐珠单抗	I / II	中国医学科学院肿瘤医院	20240102
JPRN-jRCTs041230120	TAS-102+ 贝伐珠单抗	III	谷口广屋; 爱知县癌症中心医院	20231221
ChiCTR2300078241	TAS-102+ 呋喹替尼	IV	安徽省肿瘤医院	20231201
NCT06092242	TAS-102+ 贝伐珠单抗	II	山东第一医科大学附属第二医院	20231014
ChiCTR2300075853	替雷利珠单抗 +TAS-102+ 贝伐珠单抗 + 立体定向放疗	II	南京鼓楼医院	20230918
NCT06039202	CA102N+TAS-102 / 贝伐珠单抗 +TAS-102	II	禾伸堂生技股份有限公司	20230901
NCT05970705	瑞戈非尼 +TAS-102/ 瑞戈非尼单药治疗	II	复旦大学	20230703
ChiCTR2300071752	瑞戈非尼 +TAS-102	IV	山东大学齐鲁医院	20230524
ChiCTR2300070877	呋喹替尼 +TAS-102+ 立体定向放疗	II	宁波市第二医院	20230425
ChiCTR2300070070	BC001+TAS-102	II	北京大学肿瘤医院	20230331
NL-OMON53126	舒尼替尼 +TAS-102	II	内梅亨大学医疗中心	20221220
ChiCTR2200064985	TAS-102+ 贝伐珠单抗	II	福建医科大学协和医院	20221025
NCT05364489	贝伐珠单抗 + 奥沙利铂 + TAS-102	II	郑州大学第一附属医院	20220427

注 ICTRP: 国际临床试验注册平台

[参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3) : 209-249.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2 (1) : 1-9.
- [3] 郭兰伟, 张兴龙, 蔡林, 等. 全球结直肠癌流行和防控现状 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46 (1) : 57-65.
- [4] 马甘青, 张丹, 李路遥, 等. 转移性结直肠癌药物治疗研究进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30 (7) : 889-896.
- [5] Yoshino T, Cleary JM, Van Cutsem E, et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECURSE and J003 trials[J]. Ann Oncol, 2020, 31 (1) : 88-95.
- [6] Warfield BM, Reigan P. Multifunctional role of thymidine phosphorylase in cancer[J]. Trends Cancer, 2022, 8 (6) : 482-493.
- [7] Feng Q, Yang W, Peng Z, et al. Recent advances in the synthetic thymidine phosphorylase inhibitors for cancer therapy[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 934: 175319.
- [8] Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372 (20) : 1909-1919.
- [9] Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (4) : 350-358.
- [10] Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/ tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (11) : 1437-1448.
- [11] Gmeiner WH. Recent advances in therapeutic strategies to improve colorectal cancer treatment[J]. Cancers (Basel), 2024, 16 (5) : 1029.
- [12] 黄成溢, 朱骥. 伊立替康在直肠癌新辅助放疗中的应用 [J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27 (10) : 791-797.
- [13] Taniguchi H, Yamazaki K, Masuishi T, et al. Bevacizumab, irinotecan, and biweekly trifluridine/ tipiracil for metastatic colorectal cancer: modurate, a

- phase *ib* study[J].*Oncologist*, 2023, 28 (11) : e1108–e1113.
- [14] Argilés G, André T, Hollebecque A, et al. Phase I dose-escalation of trifluridine/tipiracil in combination with oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer[J].*Eur J Cancer*, 2019, 112: 12–19.
- [15] Cecchini M, Kortmansky JS, Cui C, et al. A phase 1b expansion study of TAS-102 with oxaliplatin for refractory metastatic colorectal cancer[J].*Cancer*, 2021, 127 (9) : 1417–1424.
- [16] Yang Y, Zhao B, Gao X, et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development[J].*J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1) : 331.
- [17] Tsukihara H, Nakagawa F, Sakamoto K, et al. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, together with bevacizumab, cetuximab, or panitumumab on human colorectal cancer xenografts[J].*Oncol Rep*, 2015, 33 (5) : 2135–2142.
- [18] Baba Y, Tamura T, Satoh Y, et al. Panitumumab interaction with TAS-102 leads to combinational anticancer effects *via* blocking of EGFR-mediated tumor response to trifluridine[J].*Mol Oncol*, 2017, 11 (8) : 1065–1077.
- [19] Kato T, Kagawa Y, Kuboki Y, et al. Safety and efficacy of panitumumab in combination with trifluridine/tipiracil for pre-treated patients with unresectable, metastatic colorectal cancer with wild-type RAS: the phase 1/2 APOLLON study[J].*Int J Clin Oncol*, 2021, 26 (7) : 1238–1247.
- [20] Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study[J].*Lancet Oncol*, 2017, 18 (9) : 1172–1181.
- [21] 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[J].*Lancet Oncol*, 2020, 21 (3) : 412–420.
- [22] Tabernero J, Prager GW, Fakih M, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: the phase 3 randomized SUNLIGHT study[J].*J Clin Oncol*, 2023, 41 (4_suppl) : 4.
- [23] Nie C, Xu W, Chen B, et al. An exploration of trifluridine/tipiracil monotherapy and in combination with bevacizumab or immune checkpoint inhibitors for patients with metastatic colorectal cancer: a real-world study[J].*Clin Colorectal Cancer*, 2023, 22 (1) : 76–84.
- [24] 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 FRESCO randomized clinical trial[J].*JAMA*, 2018, 319 (24) : 2486–2496.
- [25] Nukatsuka M, Fujioka A, Nagase H, et al. Evaluation of a novel combination therapy, based on trifluridine/tipiracil and fruquintinib, against colorectal cancer[J].*Chemotherapy*, 2023, 68 (2) : 102–110.
- [26] Zou J, Wang Y, Xu J, et al. A retrospective study of trifluridine/tipiracil with fruquintinib in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer[J].*J Clin Med*, 2023, 13 (1) : 57.

(收稿日期: 2024-08-07)