

Kolorektal Kanser Tedavisinde Yeni İlaç Kombinasyonu: Trifluridin ve Tipirasil

New Drug Combination in Colorectal Cancer Treatment: Trifluridine and Tipiracil

Tuğçe AVCI,^a
Meral TUNÇBİLEK^a

^aFarmasötik Kimya AD,
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 08.08.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 18.10.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Meral TUNÇBİLEK
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
tuncbile@pharmacy.ankara.edu.tr

ÖZET Kanser önemli bir insan sağlığı problemi olup, hem gelişmekte olan hem de sanayileşmiş ülkelerdeki morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Kanser, dünyadaki ölümlerin önde gelen ikinci nedenidir ve global olarak, 6 ölümden yaklaşık 1 tanesi kansere bağlıdır. Kolorektal kanser dünyada üçüncü en yaygın kanser ve yılda 700.000 ölümlerle kanserle ilgili ölümlerde dördüncü ölüm sebebi haline gelmiştir. Cinsiyete göre ise kadınlarda ikinci sırada (%9.2), erkeklerde üçüncü sırada (%10) görülmektedir. 1990 yılından 2012 yılına kadar her yıl 200.000 yeni vakayla kolorektal kanser görülme sıklığı artmıştır. Kolorektal kanser vakalarının çoğu Batı ülkelerinde (%55) tespit edilmektedir. Kolorektal kanserin erken evrede tespit edilmesi tedavi için önemlidir. Tarama programları ile kolorektal kansere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılabildiği gözlenmiştir. Tedavide gerekli durumlarda cerrahi müdahale yapılırken; 5-fluorourasil (5-FU), irinotekan, kapesitabin, oksaliptatin gibi kemoterapötikler ile setuksimab, bevasizumab, panitumumab gibi monoklonal antikorlar da kullanılmaktadır. “Trifluridin+tipirasil” kombinasyonu 15 ve 20 mg dozlarında tablet formülasyonunda, yeni bir antineoplastik ajandır. Trifluridin, timidin nükleozit analogu ve tipirasil, timidin fosforilaz (TP) inhibitörüdür. Metastatik kolorektal kanser hastalarının tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya’daki ulusal sağlık otoriteleri tarafından onaylanmış yeni bir oral floro-pirimidin tedavisidir. Bu çalışma ile metastatik kolorektal kansere karşı kullanılmak üzere yeni bir ilaç kombinasyonu olan “trifluridin+tipirasil”in yapısı, sentezi ve biyolojik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser; trifluridin; tipirasil

ABSTRACT Cancer is a major human health problem and one of the principal reasons of morbidity and mortality in both developing and industrialized countries. Cancer is the second leading cause of death worldwide and globally nearly 1 in 6 deaths is due to cancer. Colorectal cancer is third most common cancer and the fourth most common cause of cancer-related death, with 700.000 deaths per year. By gender, colorectal cancer is the second most common cancer in women (9.2%) and the third in men (10%). The incidence of colorectal cancer has risen by 200.000 new cases per year from 1990 to 2012. Most cases of colorectal cancer are detected in Western countries (55%). Early detection of colorectal cancer is important for treatment. It has been observed that morbidity and mortality due to colorectal cancer can be reduced by screening programs. Surgical intervention, chemotherapeutics such as 5-fluorouracil (5-FU), irinotecan, capecitabine, oxaliplatin and monoclonal antibodies like cetuximab, bevacizumab, panitumumab are used for treatment. The combination of “Trifluridine/tipiracil” 15 and 20 mg tablets, is a new antineoplastic agent. “Trifluridine/tipiracil” is comprised of an antineoplastic thymidine-based nucleoside analogue, trifluridine, and the thymidine phosphorylase (TPase) inhibitor, tipiracil. It is a new oral fluoropyrimidine treatment approved by United States, Europe and Japan for treatment of metastatic colorectal cancer. By this research, it is aimed to survey the structure, synthesis and the biological activity of “trifluridine and tipiracil” which a new combination for using against metastatic colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer; trifluridine; tipiracil

Dünya çapında 2012 yılında 14.1 milyon yeni kanser vakası ve 8.2 milyon kanserden ölüm meydana gelmiştir.¹ Kolorektal kanser, dünya çapında en sık rastlanan kanserlerden biridir. Kolorektal kanser dünyada üçüncü en yaygın kanser türüdür ve yılda 700 000 ölümlerle kanserle ilgili ölümlerde dördüncü ölüm sebebi haline gelmiştir. Cinsiyete göre ise kadınlarda ikinci sırada (%9.2), erkeklerde üçüncü sırada (%10) görülmektedir. 1990 yılından 2012 yılına kadar her yıl 200.000 yeni vakayla kolorektal kanser görülme sıklığı artmıştır. Kolorektal kanser vakalarının çoğu Batı ülkelerinde (%55) tespit edilmektedir, ancak bu eğilim son yıllarda bazı ülkelerin hızla gelişmesi nedeniyle değişmektedir. 2010 yılında sağlık sistemlerinde yapılan iyileştirmeler ve tarama programlarının uygulanması nedeniyle dünyadaki kolorektal kanser ile ilgili ölümlerin yalnızca %33'ünün Batı ülkelerinde gerçekleştiği görülmüştür.²

Lokal evrede teşhis edilen kolorektal kanser için beş yıllık sağkalım oranı %90 iken metastatik hastalık tanısı konanlar için hayatta kalma oranı %13'tür. Hastaların yaklaşık %20'sine metastatik evrede teşhis konmaktadır. Daha erken safhalarda teşhis edilen hastalardan %50-60'da zamanla kolorektal metastaz gelişmektedir. Başlangıçtaki tedavi genellikle her hastanın özelliklerine uygun olarak tercih edilen cerrahi, radyasyon ve kemoterapi kombinasyonunu içermektedir.

Floropirimidin esaslı tedaviler uzun yıllardır kolorektal kanser tedavisinin temelini oluşturmuştur ve bu ilaç sınıfıyla kombinasyon bazlı tedaviler mortaliteyi belirgin olarak azaltmıştır. Trifluridin ve tipirasil kombinasyonu, 5-florourasil (5-FU)'e dirençli hastalarda klinik etkinlik

göstermiştir ve metastatik kolorektal kanserli önceden tedavi edilmiş bireyler için uygun bir alternatif sunmaktadır.³

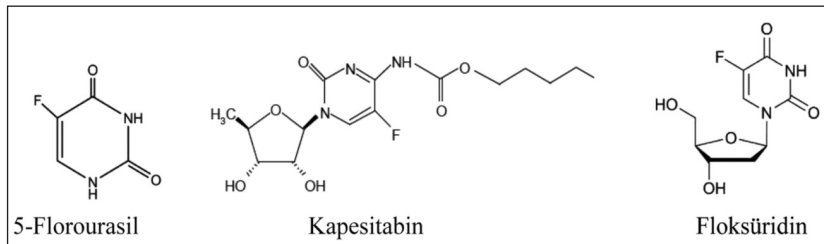
KOLOREKTAL KANSER TEDAVİSİNDE PİRİMİDİN NÜKLEOBAZ VE NÜKLEOZİT ANALOGLARI

5-FLOROURASİL (5-FU)

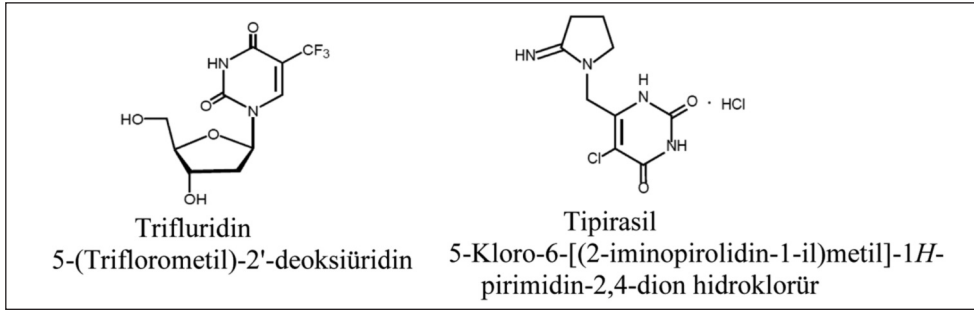
Bir pirimidin nükleobaz analogu olan 5-FU, malig-nitelerin kemoterapisinde kullanılan birinci sıra sitotoksik ajanlar arasındadır (Şekil 1). 5-Florourasil, nükleozit metabolizmasına müdahale eden ve ribonükleik asit ve deoksiribonükleik asite dahil edilebilen geniş spektrumlu bir moleküldür, esas olarak timidilat sentaz inhibitörü olarak hareket ederek kanser hücrelerinde apoptozu aktive eder.⁴ 5-Florourasil'in, sitotoksik etkisini gösterebilmesi için monofosfat formu olan florodeoksiüridin monofosfat (FdUMP)'a aktive edilmelidir. Florodeoksiüridin monofosfat, kararlı bir üçlü kompleks oluşturarak timidilat sentazın güçlü irreversibl inhibitörü olarak etki gösterir. Trifosfat formları (florüridin trifosfat (FUTP) ve florodeoksiüridin trifosfat (FdUTP)) sayesinde ise, 5-FU RNA ve DNA ile etkileşebilir. 5-Florourasil kolorektal kanser için standart tedavinin bir parçasıdır.⁵

KAPESİTABİN

Bir pirimidin nükleozit analogu olan kapesitabin, oral uygulamayı takiben vücut dokularında 5-FU'e dönüştürülen bir ön ilaçtır (Şekil 2). Gastrointestinal sistemden kolayca absorbe edilmesi nedeniyle metastatik kolorektal kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılır.⁶



ŞEKİL 1: Pirimidin nükleobaz ve nükleozit analoglarının kimyasal yapıları.



ŞEKİL 2: TAS-102.

FLOKSÜRİDİN

Floropirimidinler ve bunların nükleozitleri önemli antitümör ajanlar sınıfını oluştururlar. Floksüridin (Şekil 1) halen kolorektal, pankreas, göğüs, baş ve boyun kanseri tedavisinde kullanılan pirimidin nükleozit analogudur.⁷ Floksüridin bilinen en iyi 5-FU türevlerinden biridir, kanser metastazlarına karşı yüksek antitümör etkinliği vardır. Floksüridin ve diğer nükleozit analogları, çeşitli kanserlerin tedavisinde yaygın şekilde son 40 yıldır kullanılmaktadır ve etki mekanizmaları iyi anlaşılmıştır.⁸ Floksüridin çoğunlukla kolorektal kanser tedavisinde kullanılan nükleozit analogudur. Anti-kanser ilaç olarak iyi bilinen ve urasil antimetaboliti olarak tasarlanan 5-FU haline dönüştürülür.⁹

KANSER TEDAVİSİNDE YENİ İLAÇ KOMBİNASYONU “TRİFLURİDİN+TİPİRASIL”

Trifluridin+Tipirasil (TAS-102), antikanser etkili pirimidin nükleozit türevi olan trifluridin ve trifluridin metabolize eden enzim inhibitörü tipirasil hidroklorür'den oluşan kombine bir ilaçtır (Şekil 2). Trifluridin ve tipirasil 1:0.5 moleküler oranında kullanılmıştır.¹⁰

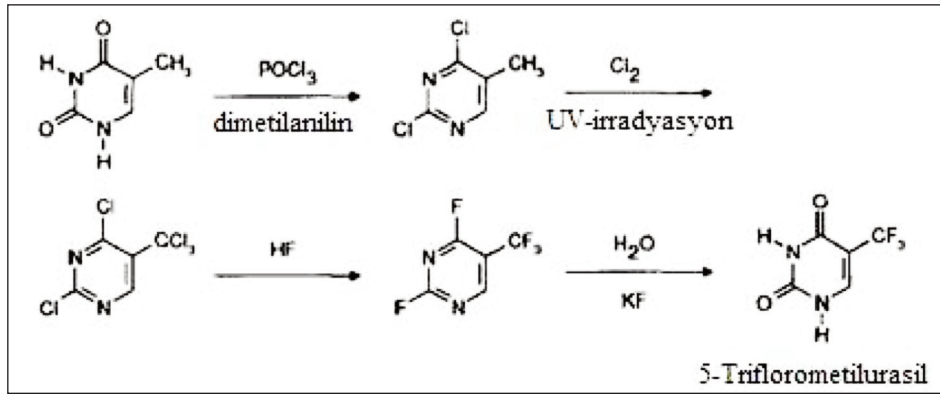
Trifluridin+tipirasil (TAS-102), daha önce anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) biyolojik ürünü ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) monoklonal antikoru ve floropirimidin, oksaliptatin, irinotekan esaslı kemoterapi ile tedavi edilen metastatik kolorektal kanser hastalarının tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'daki ulusal sağlık

otoriteleri tarafından onaylanmış yeni bir oral floropirimidin tedavisidir.¹¹

TRİFLURİDİN SENTEZİ

Trifluridin sentezi için ilk basamakta timin, N,N-dimetilanilin varlığında fosfor oksiklorür ile klorlanarak %95 verim ile 2,4-dikloro-5-metilpirimidin elde edilmektedir. Daha sonra 2,4-dikloro-5-metilpirimidin'in 180-220°C sıcaklıkta UV ışığı altında klorlanmasıyla, %90'ın üzerindeki verimle 2,4-dikloro-5-triklorometilpirimidin sentezlenmektedir. 2,4-Dikloro-5-triklorometilpirimidin'in 10 bar azot basıncı altında 140°C de hidrojen florür ile reaksiyonu sonucu 2,4-difloro-5-triflorometilpirimidin elde edilmektedir. Son reaksiyon basamağında 50°C'de potasyum florür varlığında H₂O ile hidroliz edilerek %85 verimle 5-triflorometilurasil'e ulaşılmaktadır (Şekil 3).¹²

1,2-Di-O-asetil-3,5-di-O-benzoil-L-ksilofuranoz ile silillenmiş 5-(triflorometil) urasil'in glikozilasyon reaksiyonu, katalizör olarak (trimetilsilil) triflorometan sülfonat (TMSOTf) varlığında Vorbrüggen koşulları altında gerçekleştirilir. Hidrazin hidrat ile rejyoselektif 2'-O- deasetilasyon sonucu, 1-(3,5-di-O-benzoil-β-L-ksilofuranozil)-5-(triflorometil) urasil elde edilir. Oluşan bileşik **II** daha sonra O-fenil kloro (tiyo)format (PhOC (S)Cl) ve 4-dimetilaminopiridin (DMAP) ile reaksiyona sokularak 2'-O- [fenoksi (tiokarbonil)] ara maddesi, daha sonra α,α'-azoizobütironitril (AIBN) varlığında dioksan içinde tris(trimetilsilil)silan ile muamelesi sonucu 2'-deoksi-β-L-treo türevi bileşik **III**, %92 verimle elde edilir. Bileşik **III**'ün metanolde sodyum metilat ile reaksiyona girmesiyle -OBz gruplarının

ŞEKİL 3: 5-Triflorometilurasil sentezi.¹²

hidrolizi sonucu 2'-deoksinükleozit bileşik **IV** oluşur. Bileşik **IV** rejyoselektif olarak 5'-O-benzoil türevine (bileşik **V**) dönüştürülür. Daha sonra 0°C'de dietil azodikarboksilat (DEAD), benzoik asit ve trifenilfosfin (PPh₃) ile reaksiyonu takiben metanolik amonyak ile debenzoilasyon sonucu enantiyomer 5-(triflorometil)-β-L-2'-deoksiüridin (L-Trifluridin, L-TFT) elde edilir (Şekil 4).¹³

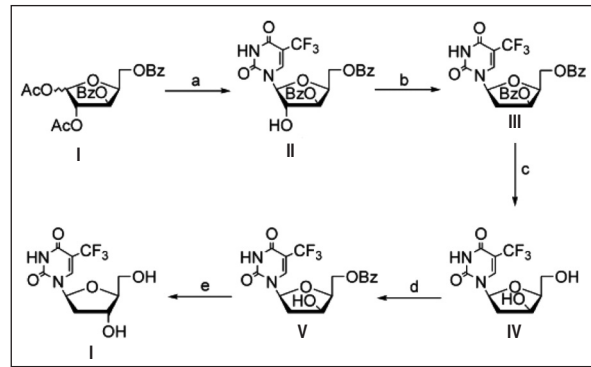
TİPİRASİL SENTEZİ

4-Klorobütironitril'in ilk basamakta amonyak ile reaksiyonu ve siklizasyonu sonucu 2-iminopirrolidin hidroklorür elde edilmektedir. 5-Kloro-6-klorometil urasil ve 2-iminopirrolidin hidroklorür'ün sodyum etoksit (NaOEt) veya 1,8-diaza-bisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) ile reaksiyonu sonucu tipirasil bileşiği elde edilmektedir (Şekil 5).¹⁴

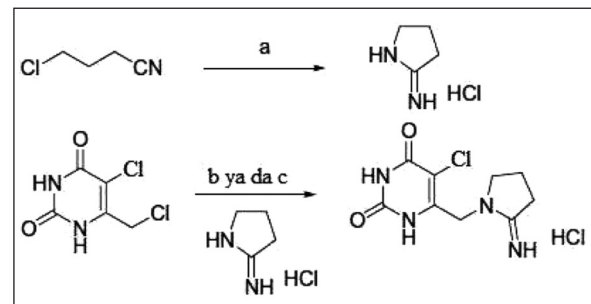
TRIFLURİDİN VE TİPİRASİL ETKİ MEKANİZMASI

Trifluridin+Tipirasil (TAS-102), çok farklı fakat birbirini tamamlayıcı aktivitelere sahip olan trifluridin ve tipirasil'den oluşur. Trifluridin, bir timidin analogudur, Heidelberg ve ark. tarafından 50 yıldan daha önce sentezlenmiştir. Bu madde, timidin kinaz ile monofosfat formu olan, trifluridin monofosfata (TF-TMP) fosforile edilir.¹⁵ TF-TMP, DNA biyosentezinin temel bir nükleotit öncüsü olan timidilatın hücre içi tek kaynağı, anahtar enzimi olan timidilat sentazı (TS) inhibe eder.¹¹

Trifluridin monofosfat (TF-TMP), tirozinin 146 aktif bölgesine direkt bağlanarak TS'yi inhibe

ŞEKİL 4: Trifluridin ve L-Trifluridin sentezi.¹³

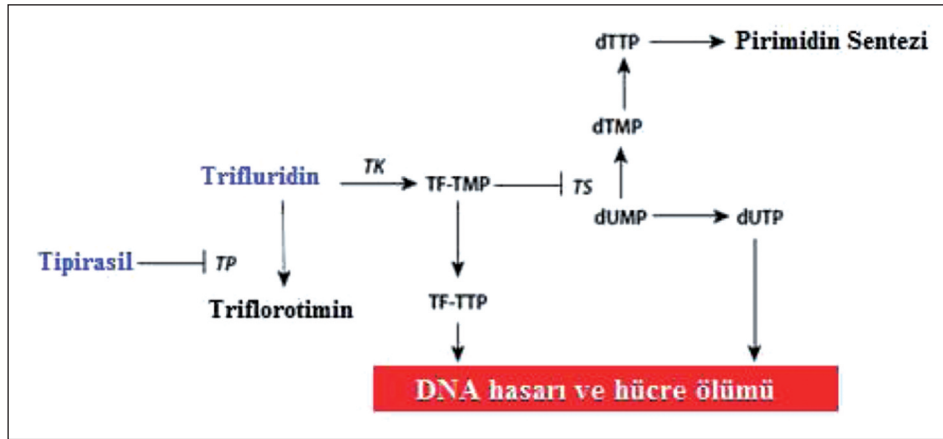
Reajanlar: (a) (i) Silylenmiş 5-triflorometilurasil, TMSOTf, CH₂Cl₂; (ii) H₂NNH₂, H₂O, asetik asit, piridin (b) (i) PhOC(S)Cl, DMAP, CH₂Cl₂; (ii) (Me₃Si)₃SiH, AIBN, dioksan (c) NaOMe, MeOH (d) BzCl, piridin, 0°C (e) (i) DEAD, benzoik asit, PPh₃, THF, 0°C; (ii) MeOH-NH₃.



ŞEKİL 5: Tipirasil sentezi.

Reajanlar: (a) NH₃, MeOH (b) NaOEt, Dimetilformamid (DMF) (c) DBU, MeOH.

eder, 2'-Deoksiüridin-5'-monofosfat'ın (dUMP) 2'-deoksitimidin-5'-monofosfat'a (dTMP) metilasyonunu önler ve pirimidin sentezini engeller. Deoksiüridin-5'-monofosfat (dUMP), trifosfat for-

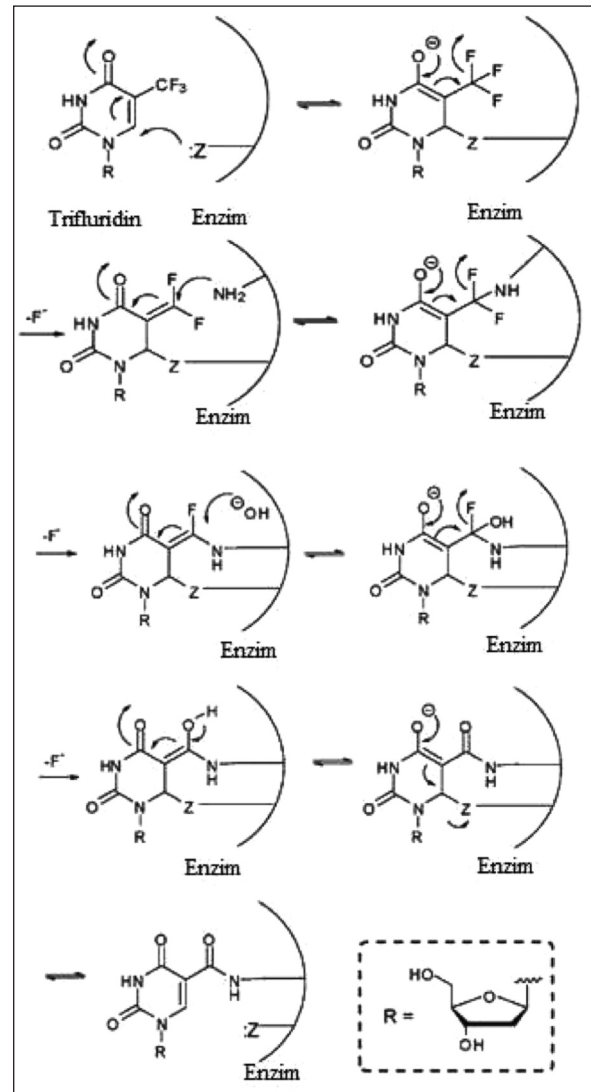
ŞEKİL 6: Trifluridin ve Tipirasil etki mekanizması.¹⁶

muna (dUTP) fosforile edilir ve urasil, DNA'ya dahil edilerek DNA hasarına ve hücre ölümüne yol açar.

Hücrelerdeki TF-TMP ayrıca enzimatik olarak, trifluridin trifosfata (TF-TTP) fosforile edilir, bu da doğrudan DNA'ya dahil edilir. Tek ve çift sarmal DNA kopmalarına neden olur, DNA hasarı ve hücre ölümü meydana gelir (Şekil 6).¹⁶

Trifluridin, TS ile kovalent bir bağ oluşturarak geri dönüşümsüz şekilde etki gösterir. Genel dönüşüm, triflorometil grubunun kaybedilmesi ile C5 konumunda bir süstitüsyondur (Şekil 7). Bu dönüşüm için önerilen mekanizma, C6 pozisyonundaki aktif bölge nükleofilik grubun (ör. tiyohid roksil, hidroksil veya amino grupları) ilavesini ve bunu takiben florür eliminasyonunu, böylelikle triflorometil grubunu son derece reaktif ekzosiklik diflorometilen ara ürününe dönüştürmeyi içerir. Bu ara madde ayrıca, enzimin bir nükleofilik amino kalıntısı ile reaksiyona girebilir, florür eliminasyonu ve hidroliz meydana gelir.¹⁷

İnsanlara intravenöz uygulandığında, ana metaboliti, 5-triflorometil-2,4 (1H,3H)-pirimidinon'a hızlı bir şekilde parçalanması nedeniyle trifluridin'in eliminasyon yarılanma ömrü çok hızlıdır (18 dakika). Maymunlarda ise plazma trifluridin seviyesi tek başına oral uygulama sonrası çok düşük bulunmuştur, karaciğer ve bağırsakta timi-

ŞEKİL 7: TS'in trifluridin ile inhibisyonu.¹⁷

din fosforilaz (TP) tarafından ilk geçiş metabolizması olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, tipirasil ilavesiyle oral uygulamanın mümkün olabileceği görülmüştür.¹⁸

Tipirasil, trifluridini metabolize eden TP inhibitörüdür. Bu inhibisyon, trifluridin'in monofosfat ve trifosfat sitotoksik metabolitlerinin aktivasyonunun artmasına yol açar.¹¹

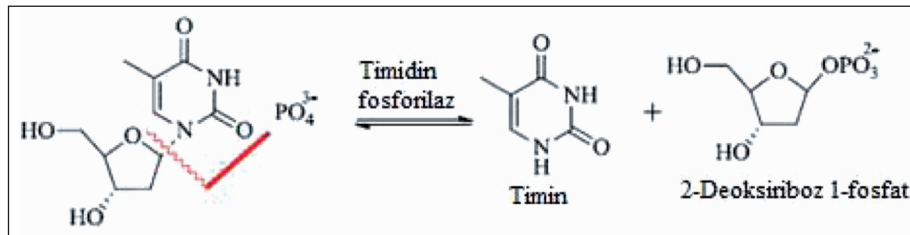
Timidin fosforilaz (TP), kanser metastazı sırasında endotel hücrelerinin çoğalmasını kolaylaştırdığı için tümör anjiyojenine de önemli bir katkıda bulunur. Tümör anjiyojenisi terimi ile, solid tümörlerin büyümesi ve metastazı sırasında önceden var olan damarlardan yeni kan damarlarının gelişimi kastedilir. Timidin fosforilaz (TP) insan trombosit kaynaklı endotel hücre büyüme faktörü (PDECGF) olarak bilinir. Trombosit kaynaklı endotel hücre büyüme faktörü (PDECGF), anjiyojeniz için gerekli ilk adımı, yani endotel hücrelerinin yer değiştirme ve çoğalmasını kolaylaştırır.¹⁵ Tümör büyümesi ve metastaz yeterli bir kan dolaşımına bağlıdır ve bu nedenle tümör kaynaklı anjiyojenizin klasik sitotoksik kemoterapi ile birlikte inhibe edilmesi, bir anti-anjiyojenik ajan sitotoksik bileşikler ile kombine edildiğinde klinik öncesi modellerde gösterildiği gibi, solid tümörlü hastalarda sağkalımı geliştirmek için bir strateji olabilir.¹⁹

Timidin fosforilaz (TP) hem ökaryotik hem de prokaryotiklerde bulunan pirimidin bazlı bir nükleozit fosforilazdır. Bu enzim, timidin nükleozitinin timin ve 2-deoksi-D-riboz-1-fosfata parçalanması için ilk adımı geri çevrilebilir fosforilaz ile glikozidik bağı bölerek katalize eder. 2-Deoksiriboz-1-fosfat, daha sonra, tümör anjiyojenizinin ilerle-

mesinde rol oynayan 2-D-deoksiriboza defosforile edilir (Şekil 8).

Anjiyojeniz, tümör vaskülarizasyonunu uyarıda önemli bir süreçtir ve anjiyojeniz hedefleme önemli bir yeni terapötik yaklaşımdır.¹⁹ Çoğunlukla kolorektaldeki çeşitli solid tümörlerde TP/PDECGF düzeyinin artışı onu antikanser çalışmaları için bir terapötik hedef olarak düşündürmüştür. Küçük moleküllerle TP inhibisyonu, kanser kemoterapisinde cazip bir yaklaşım haline gelmiştir.¹⁵ Trombosit kaynaklı endotel hücre büyüme faktörü (PDECGF)/Timidin fosforilaz (TP) aracılığıyla 2-deoksi-D-riboz hızla oluşur ve artmış seviyeleri hipoksi ile indüklenen apoptozise direnç gösterebilen vasküler endotel hücrelerinin kemotaksisini artırarak anjiyojenizi teşvik etmektedir. Çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar deoksiribozun, anjiyojenik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca fokal adhezyon kinaz (FAK) ve hücre çoğalması, metabolizması ve anjiyojenizde rolü olan rafamisin'in mekanistik hedefi (mTOR)'un aşağı akış kinaz yolağının parçası p70/S6'nın aktivasyonu ile invazyon ve göçü uyarabildiği gösterilmiştir. Rafamisin'in mekanistik hedefi (mTOR) ve FAK, TP'nin invaziv potansiyelinden sorumlu görünmektedir. Tipirasil bu işlemleri bloke edebilir. İn vivo olarak tipirasilin farelerde PDECGF/TP ile uyarılan neovaskülarizasyonu doza bağımlı olarak önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir.

Tipirasil'in potansiyel antitümör aktivitesi tek bir madde olarak belirtilmiştir. Trifluridin+Tipirasil (TAS-102), aynı zamanda genetik olarak değiştirilerek bağışıklık sistemi kapatılmış ve tümörlere hiçbir direnç göstermeyen deney faresi modellerinde karaciğer metastazlarının sayısını azaltmayı



ŞEKİL 8: Timidin fosforilaz (TP) reaksiyon yolağı.¹⁵

başarmıştır. Tek başına tipirasil, makroskopik olarak karaciğer metastazlarının sayısını ve invaziv aktiviteyi belirgin bir şekilde azaltmıştır. Tipirasilin güçlü anti-invaziv ve antimetastatik aktivitesi nedeniyle TAS-102'nin, klinik kullanımda birden fazla etki mekanizmasına sahip olabileceği düşünülmüştür.¹⁹ Tipirasil trifluridin ile birlikte, TAS-102'nin anti-kanser aktivitesine katkıda bulunabilir. Timidin fosforilaz (TP) enzimini inhibe ederek antianjiyojenik etkiler yaratma potansiyeline sahiptir. Ancak tipirasilin antianjiyojenik etkilerinin klinik önemi henüz belirlenmemiştir. Buna ek olarak, istenen TAS-102 dozajında bu etki belirgin olmayacaktır.¹⁸

In vivo veriler TAS-102'nin, sistemik tipirasil mevcut olduğunda yalnızca sitotoksisiteyi indüklemeye konusunda etkili olduğunu, ancak hem saptanamayan hem de aşırı (TP)-ifade eden kolon kanseri hücrelerine karşı etkili olduğunu göstermiştir. Timidin fosforolizisinin tipirasil tarafından engellenmesi, bir anti-anjiyojenik etkiye sahiptir. Ancak anjiyojenizis inhibisyonu, TAS-102'nin hastalarda antitümör aktivitesine katkıda bulunup bulunmadığı konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır.¹⁹

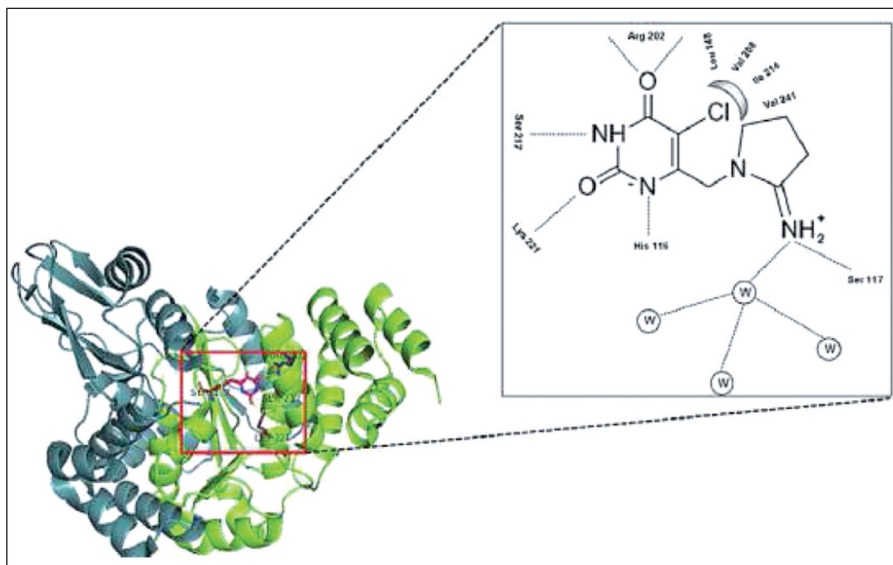
Tipirasilin 5-klorourasil kısmı güçlü hidrojen bağ temaları oluşturur ve klor atomu hidrofobik bir cebe oturur (Şekil 9).²⁰

TERAPÖTİK ETKİNLİK VE KLİNİK ÇALIŞMALAR

Tolere edilebilen maksimum dozu ve "trifluridin+tipirasil" kombinasyonunun doz sınırlayıcı toksisitesini belirlemek için Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'dan hastaların katılımı ile faz 1 klinik çalışmaları yürütülmüştür.^{21,22}

Buna göre, trifluridin+tipirasil (TAS-102) ile yapılan ilk 3 faz 1 çalışmasında günlük tek doz TAS-102 kullanılmış ve bu çalışmalarda trifluridin yarılanma ömrünün oldukça kısa (yaklaşık 2 saat) olduğu gözlenirken toksik etkiler de belirlenmiştir.^{23,24} Daha sonra TAS-102 ile faz 1 çalışması, University of Texas MD Anderson Cancer Center'da 15 hastada oral olarak günlük 3 kez 60-80 mg/m²/gün dozda haftada 5 gün 2 hafta uygulanarak (her 4 haftada bir tekrarlanmış) yapılmıştır. Bu çalışma ile TAS-102'nin hematolojik (nötropeni) ve non hematolojik (bulantı, kusma, yorgunluk, kolit) toksik etkilerinin iyi tolere edildiği ve 9 hastada tümörün stabil olduğu gözlenmiştir.²⁵

Japonya'da yapılan bir başka faz 1 çalışmasında ise çoğunluğu kolorektal kanser olan 21 hastaya günde 2 kez 30-70 mg/m²/gün dozda TAS-102 uygulanmış ve maksimum tolere dedilen doz 70 mg/m²/gün olarak belirlenirken 11 hastanın durumunun stabil olduğu görülmüştür.²²



ŞEKİL 9: İnsan TP dimerik yapısının şematik gösterimi ve aktif bölgesinin tipirasil ile etkileşimi.²⁰

Japonya'da yürütülen çok merkezli, plasebo kontrollü faz 2 çalışması (n=169) ve daha sonra gerçekleştirilen çok uluslu, plasebo kontrollü faz 3 (RECURSE, n=800) çalışmaları ile standart tedavilere dirençli veya tolere edilemeyen metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde oral olarak trifluridin/tipirasil aktivitesini gösteren önemli veriler elde edilmiştir.^{26,27}

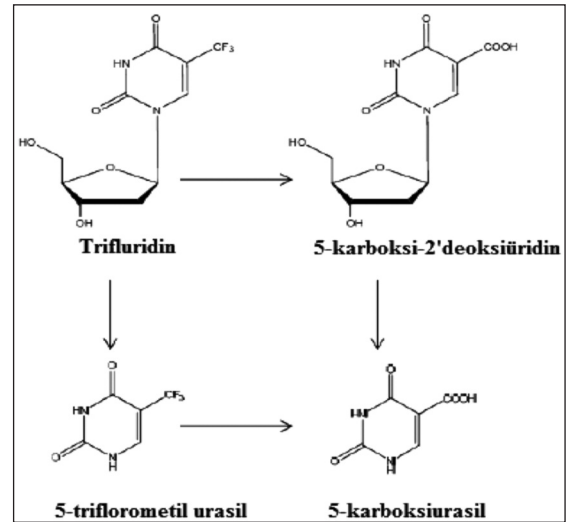
Faz 2 klinik çalışmalarında, metastatik kolorektal kanserli 169 Japon hastaya trifluridin+tipirasil (TAS-102) kombinasyonu (1. ila 5. günlerde ve 8 ila 12. günlerde sabah-akşam 35 mg/m² ve her dört haftada) plasebo ile karşılaştırılmalı olarak verilmiş ve ilacı alan hastalarda ortalama genel sağ kalım 9 ay, plasebo alan hastalarda 6.6 ay olarak belirlenmiştir.²⁶

Trifluridin+tipirasil (TAS-102), standart kemoterapiye dirençli metastatik kolorektal kanserli rastgele seçilen 800 hastaya yapılan plasebo kontrollü, çift kör, çok uluslu, faz 3 RECURSE klinik çalışmalarıyla değerlendirilmiştir. Hastaların bir kısmına TAS-102 ve en iyi destek tedavisi diğer kısmına plasebo ilaç ve en iyi destek tedavisi uygulanmıştır. Ortalama genel sağ kalım, plasebo ile 5.3 ay iken TAS-102 alan hastalar arasında 7.1 ay olarak belirlenmiştir.²⁷

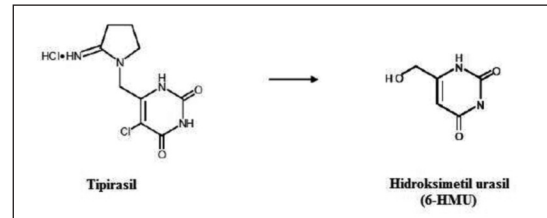
YAN ETKİLERİ

RECURSE çalışmasında trifluridin+tipirasil alan hastalar ortalama 12.7 hafta tedaviye devam etmişlerdir. Bu hastaların yaklaşık %14'de, çoğunlukla nötropeni, anemi, ateşli nötropeni, yorgunluk veya diyare nedeniyle doz azaltımı gerekmiştir. Trifluridin+tipirasil ile ilişkili en yaygın 3. veya 4. dereceden nonhematolojik toksisite, yorgunluk (%7) ve iştah azalması (%4) gözlenmiştir.²⁷

Klinik olarak anlamlı en sık görülen yan etki (derece 3 veya 4) nötropeni olmuştur ve TAS-102 ile tedavi edilen hastaların %38'de görülmüştür. TAS-102 alan 533 hastanın %4'de febril nötropeni meydana gelerek bu, septik şoka bağlı ölümle sonuçlanmıştır. TAS-102 ile tedavi edilen hastaların %1'den azında ise floropirimidinlerin kullanımı ile ilişkili olan 3. veya 4. derece stomatit, el ayak sendromu ve koroner spazm ile karşılaşılmıştır.²⁷



ŞEKİL 10: Trifluridin metabolitleri.



ŞEKİL 11: Tipirasil metaboliti.

TRİFLURİDİN METABOLİZMASI

Trifluridin, farmakolojik olarak inaktif olan major metaboliti 5-(triflorometil)uracil'e timidin fosforilaz ile metabolize edilir (Şekil 10). Hastalarla yapılan çalışma ile ilacın dolaşımında %53 trifluridin ve %33 major metaboliti 5-(triflorometil)-uracil ile bulunduğu saptanmıştır. Trifluridin'in minör metabolitleri 5-karboksiurasil ve 5-karboksi-2'-deoksiüridin plazma ve idrarda düşük veya eser seviyelerde tespit edilmiştir.²⁸

TİPİRASIL METABOLİZMASI

Tipirasil, karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğramaz ve esas olarak değişmeden idrarla atılır. (Şekil 11).²⁸

SONUÇ

Trifluridin+tipirasil (TAS-102) kombinasyonu, daha önce tedavi uygulanmış metastatik kolorektal kanser vakalarında oral yoldan kullanılmak üzere

oldukça yeni bir tedavi alternatifi olarak görülmektedir. Bu kombinasyon içinde yer alan tipirasil etken maddesi, timidin fosforilazı inhibe ederek sitotoksik aktiviteye sahip trifluridin bileşiğinin yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşmasını sağlamaktadır. Diğer komponent trifluridin ise fosforilasyon yoluyla DNA'ya dahil edilmekte ve hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir.

Trifluridin+tipirasil (TAS-2) kombinasyonu metastatik kolorektal kanserde klinik olarak değerlendirildiğinde, kullanılabilir tedavilere dirençli metastatik kolorektal kanserli hastalarda

sağkalım süresini plaseboya kıyasla önemli ölçüde uzatmaktadır. Ayrıca klinik tedaviyle birlikte en sık gözlenen 3. veya 4. dereceden istenmeyen yan etkiler, genellikle doz değişikliği ve/veya destekleyici tedaviler ile yönetilebilmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
- Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):1-39.
- Kish T, Uppal P. Trifluridine/tipiracil (lonsurf) for the treatment of metastatic colorectal cancer. *P T* 2016;41(5):314-25.
- El-Hammadi MM, Delgado ÁV, Melguizo C, Prados JC, Arias JL. Folic acid-decorated and PEGylated PLGA nanoparticles for improving the antitumor activity of 5-fluorouracil. *Int J Pharm* 2017;516(1-2):61-70.
- Bijnsdorp IV, Peters GJ, Temmink OH, Fukushima M, Kruyt FA. Differential activation of cell death and autophagy results in an increased cytotoxic potential for trifluorothymidine compared to 5-fluorouracil in colon cancer cells. *Int J Cancer* 2010;126(10):2457-68.
- Latha S, Selvamani P, Naveenkumar K, Ayyanar P, Silambarasi T. Formulation and evaluation of capecitabine nanoparticles for cancer therapy. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research* 2012;3(3):477-87.
- Lapponi MJ, Rivero CW, Zinni MA, Britos CN, Trelles JA. New developments in nucleoside analogues biosynthesis: a review. *J Mol Catal B Enzym* 2016;133:218-33.
- Huczynski A, Antoszczak M, Kleczewska N, Lewandowska M, Maj E, Stefańska J, et al. Synthesis and biological activity of salinomycin conjugates with floxuridine. *Eur J Med Chem* 2015;93:33-41.
- Vivian D, Polli JE. Synthesis and in vitro evaluation of bile acid prodrugs of floxuridine to target the liver. *Int J Pharm* 2014;475(1-2):597-604.
- Takahashi K, Yoshisue K, Chiba M, Nakanishi T, Tamai I. Involvement of concentrative nucleoside transporter 1 in intestinal absorption of trifluridine using human small intestinal epithelial cells. *J Pharm Sci* 2015;104(9):3146-53.
- Lee JJ, Chu E. Adherence, dosing, and managing toxicities with trifluridine/tipiracil (TAS-102). *Clin Colorectal Cancer* 2017;16(2):85-92.
- Andres P, Marhold A. A new synthesis of 5-trifluoromethyluracil. *J Fluor Chem* 1996;77(1):93-5.
- Salvetti R, Marchand A, Pregnolato M, Verri A, Spadari S, Focher F, et al. 5-(trifluoromethyl)-L-20-deoxyuridine, the L-enantiomer of trifluorothymidine: stereospecific synthesis and antitumor evaluations. *Bioorg Med Chem* 2001;9(7):1731-8.
- Yano S, Kazuno H, Sato T, Suzuki N, Emura T, Wierzba K, et al. Synthesis and evaluation of 6-methylene-bridged uracil derivatives. Part 2: optimization of inhibitors of human thymidine phosphorylase and their selectivity with uridine phosphorylase. *Bioorg Med Chem* 2004;12(13):3443-50.
- Javaid S, Ishtiaq M, Shaikh M, Hameed A, Choudhary MI. Thymidine esters as substrate analogue inhibitors of angiogenic enzyme thymidine phosphorylase in vitro. *Bioorg Chem* 2017;70:44-56.
- Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. Trifluridine/tipiracil and regorafenib: new weapons in the war against metastatic colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(8):630-8.
- Purser S, Moore PR, Swallow S, Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem Soc Rev* 2008;37(2):320-30.
- Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev* 2015;41(9):777-83.
- Peters GJ. Therapeutic potential of TAS-102 in the treatment of gastrointestinal malignancies. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7(6):340-56.
- Bera H, Chigurupati S. Recent discovery of non-nucleobase thymidine phosphorylase inhibitors targeting cancer. *Eur J Med Chem* 2016;124:992-1003.
- Patel MR, Bendell JC, Mayer RJ, Benedetti FM, Rosen LS. A phase I dose-escalation study of TAS-102 in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl):3631.
- Doi T, Ohtsu A, Yoshino T, Boku N, Onozawa Y, Fukutomi A, et al. Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012;107(3):429-34.
- Hong DS, Abbruzzese JL, Bogaard K, Lassere Y, Fukushima M, Mita A, 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):1383-90.
- Overman MJ, Varadhachary G, Kopetz S, Thomas MB, Fukushima M, Kuwata K, 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(5):445-54.

25. Overman M, Kopetz S, Varadhachary G, Fukushima M, Kuwata K, Mita A, et al. Phase I clinical study of three times a day oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors. *Cancer Invest* 2008;26(8):794-9.
26. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, 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.
27. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(20):1909-19.
28. Burness CB, Dugga ST. Trifluridine/tipiracil: a review in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2016;76(14):1393-402.