

TAS-102 (trifluridin/tipiracil) zlepšuje celkové přežití u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku refrakterním na standardní léčbu

Bencsiková B.

Klinika komplexní onkologické péče, RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

Podle výsledků multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie fáze III TAGS (TAS-102 Gastric Study) přípravek TAS-102 (trifluridin/tipiracil – FTD/TPI; Lonsurf®) prodlužuje celkové přežití (overall survival – OS) u předléčených pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku (metastatic gastric cancer – mGC).

Léčebné možnosti pro tuto skupinu pacientů jsou omezené, proto jsou významné pozitivní výsledky studie TAGS, které byly prezentovány na letošním kongresu World Congress on Gastrointestinal Cancer 2018 v Barceloně [1].

Zhoubný nádor žaludku je pátým nejčastějším zhoubným nádorem celosvětově [2]. Převážná většina pacientů má již pokročilé nebo metastatické onemocnění v době stanovení diagnózy a jejich prognóza je špatná, s 5letým OS 4 % [3].

FTD/TPI známý jako TAS-102 je nový perorální thymidinový analog (FTD) a inhibitor thymidinfosforylázy (TPI) v poměru 1 : 0,5. FTD je aktivní protinádorová komponenta, která je inkorporována do nádorové DNA. TPI inhibuje thymidinfosforylázu, enzym degradující FTD, udržuje přiměřenou koncentraci FTD v plazmě a tím potencuje protinádorový účinek FTD [4].

Účinek FTD/TPI byl posuzován v četných klinických studiích. Mezinárodní multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze III RECOUSE srovnávala účinek TAS-102 s placebem v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (metastatic colorectal cancer – mCRC) refrakterního na předcházející chemoterapii. Studie RECOUSE prokázala vý-

znamné zlepšení OS a doby do progresu (progression-free survival – PFS) u pacientů léčených TAS-102. Medián OS byl 7,1 měsíce u pacientů léčených TAS-102 ve srovnání s 5,3 měsíce u pacientů léčených placebem, poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,68 [5].

Výsledky japonské studie fáze II EPOC1201 hodnotící TAS-102 u 29 předléčených pacientů s pokročilým karcinomem žaludku byly publikovány v European Journal of Cancer [6]. Pacienti absolvovali 1 nebo 2 předcházející linie chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu, platiny, taxanu nebo irinotekanu. Dávka TAS-102 byla 35 mg/m² per os (p.o.) 2× denně. Primárním cílem klinické studie byla kontrola onemocnění (disease control rate – DCR) po 8 týdnech léčby. Medián OS pacientů léčených TAS-102 byl 8,7 vs. 2,9 měsíce a DCR byl 65,5 % (95% CI 45,7–82,1).

Do studie fáze III TAGS bylo zařazeno celkem 507 pacientů s mGC a karcinomem gastroezofageální junkce refrakterních na standardní léčbu ≥ 2 režimů s fluoropyrimidinem, platinovým derivátem, taxanem, irinotekanem, HER2 inhibitorem v případě HER2 pozitivního nádoru. Pacienti měli výkonnostní stav (Eastern Cooperative Oncology Group performance status – ECOG PS) 0 nebo 1. Primárním cílem bylo OS a druhotné cíle zahrnovaly PFS, bezpečnost, dále celkový počet odpovědí na léčbu (overall response rate – ORR), DCR, kvalitu života, čas do zhoršení ECOG PS ≥ 2. Stratifikace pacientů byla na základě ECOG PS (0 vs. 1), regionu (Japonsko vs. zbytek světa), předléčenosti ramucirumabem.

Tato aktualita byla podpořena společností Servier.



MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: bencsikova@mou.cz

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s TAS-102 (n = 337) nebo do ramene s placebem (n = 170).

Dávkování TAS-102 bylo 35 mg/m² p.o. 2× denně 1.–5. den a 8.–12. den z 28denního cyklu.

Průměrný věk pacientů léčených TAS-102 byl 64 let (24–89), japonských pacientů bylo celkem 14 %. Převažoval výkonnostní stav ECOG PS 1 (64 %). Primární lokalizace nádoru byla u 71 % pacientů léčených TAS-102 v oblasti žaludku a u 29 % pacientů v oblasti gastroezofageální junkce. Předcházející gastrektomii podstoupilo 44 % pacientů. Počet absolvovaných režimů u pacientů léčených TAS-102 byl následující – 2 linie absolvovalo 37 % pacientů, 3 linie 40 % pacientů a ≥ 4 režimy 23 % pacientů. Podanou léčbu zahrnoval ve skupině pacientů léčených TAS-102 fluoropyrimidin (> 99 % pacientů), platina (100 % pacientů), irinotekan (54 % pacientů), taxan (92 % pacientů), ramucirumab (34 % pacientů), antiHER2 léčba (18 % pacientů), imunoterapie anti-PD-1/PD-L1 (7 % pacientů).

Medián OS u pacientů léčených TAS-102 dosáhl 5,7 vs. 3,6 měsíce u pacientů léčených placebem (HR 0,69; 95% CI 0,56–0,85; $p = 0,0003$).

Medián PFS dosáhl u TAS-102 2,0 vs. 1,8 měsíce u placeba (HR 0,57; 95% CI 0,47–0,70; $p < 0,0001$).

Toxicita léčby s TAS-102 byla očekávaná a dobře zvládnutelná podpůrnou léčbou. Stupeň ≥ 3 nežádoucích účinků (NÚ) se vyskytl u 79 % pacientů léčených TAS-102 a u 58 % pacientů léčených placebem. Nejčastější nehematologické NÚ všech stupňů u pacientů léčených TAS-102 byly nevolnost (37 %), nechutenství (34 %), únava (25 %) a průjem (23 %). Stupeň ≥ 3 hematologických NÚ se vyskytoval ve skupině pacientů léčených TAS-102: neutropenie 38 %, anémie 19 %, lymfocytopenie 19 %, trom-

bocytopenie 6 %. Febrilní neutropenie byla hlášena u 6 pacientů (2 %) léčených TAS-102.

Závěr

TAS-102 výrazně zlepšil OS a PFS u nemocných s mGC, kteří progredovali v průběhu minimálně 2 předcházejících linií systémové léčby. Léčba s TAS-102 snížila riziko úmrtí o 31 % (HR 0,69; 95% CI 0,56–0,85; $p = 0,0003$). Medián OS se zlepšil o 2,1 měsíce (5,7 vs. 3,6 měsíce).

NÚ byly ve shodě se známým profilem NÚ, které jsou popsány u pacientů s mCRC.

TAS-102 představuje účinnou léčebnou alternativu se zvládnutelným bezpečnostním profilem u těžce předléčených pacientů s mGC.

Literatura

1. Tabernero J, Shitara K, Dvorkin M et al. Overall survival results from a phase III trial of trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard therapies (TAGS). *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 5): mdy208.001. doi: 10.1093/annonc/mdy208.001.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
3. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med* 2018; 7(1): 123–133. doi: 10.1002/cam4.1274.
4. Emura T, Nakagawa F, Fujioka A et al. An optimal dosing schedule for a novel combination antimetabolite, TAS-102, based on its intracellular metabolism and its incorporation into DNA. *Int J Mol Med* 2004; 13(2): 249–255.
5. 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(20): 1909–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1414325.
6. Bando H, Doi T, Muro K et al. A multicenter phase II of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). *Eur J Cancer* 2016; 62: 46–53. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.009.

II. národní kongres gastrointestinální onkologie s mezinárodní účastí
II. National Congress of Gastrointestinal Oncology with international participation
2.–3. listopadu 2018 / November 2–3, 2018
Vienna House Diplomat Praha / Prague
www.gioncology2018.org

Pořadatel:

Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP

Ve spolupráci s:

Česká chirurgická společnost ČLS JEP, Česká hepatologická společnost ČLS JEP,
 Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP, Česká radiologická společnost ČLS JEP,
 Česká patologická společnost ČLS JEP, Česká onkologická společnost ČLS JEP,
 Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Sekretariát kongresu a SGO:

GUARANT International / SGO / NKGIO 2018

Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4, tel.: +420 284 001 444, fax.: +420 284 001 448
 Web: www.guarant.cz, e-mail: gioncology2018@guarant.cz

