

TAS-102 zlepšuje prežívanie aj pri pokročilej rakovine žalúdka

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

Via pract., 2019;16(2):86

FDA schválila TAS-102 (trifluridín/tipiracil; Lonsurf) pre dospelých pacientov s metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálnej junkcie (GEJ), ktorí boli predtým liečení aspoň dvoma líniami chemoterapie, ktorá zahŕňala fluóropyrimidín, platínu, buď taxán, alebo irinotekán, a ak to bolo vhodné, HER2/neu-cielenú terapiu. Schválenie sa zakladá na údajoch zo štúdie TAGS III fázy, v ktorej TAS-102 znižuje riziko úmrtia o približne jednu tretinu v porovnaní s placebom u pacientov s ťažko predliečenými karcinómami žalúdka alebo GEJ. Štúdia TAGS tiež ukázala zlepšenie času bez progresie (PFS) a kontroly choroby, preukázala predvídateľný a zvládnuteľný bezpečnostný profil. Podľa zistení zo štúdie fázy III TAGS TAS-102 predĺžil celkové prežitie (OS) u predtým liečených pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka. V súčasnosti majú predliečení pacienti s karcinómom žalúdka obmedzené štandardné liečebné možnosti terapie tretej línie po zlyhaní liečby prvej a druhej línie. V dvojito zaslepenej medzinárodnej štúdii TAGS (NCT02500043) bolo randomizovaných 507 pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka, ktorí boli refraktérni na štandardné terapie, na najlepšiu podpornú starostlivosť plus TAS-102 alebo najlepšiu podpornú starostlivosť plus placebo. Pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov a boli liečení 2 alebo viacerými predchádzajúcimi režimami pre pokročilé ochorenia. TAS-102 sa podával v dávke 35 mg/m² dvakrát denne v dňoch 1 až 5 a v dňoch 8 až 12 v 28-dňových cykloch. Primárnym cieľom bolo

celkové prežívanie a sekundárnymi cieľovými parametrami boli vrátane prežitia bez progresie (PFS) aj bezpečnosť/znášanlivosť a kvalita života. Výsledky, ktoré boli predtým publikované v *European Journal of Cancer*, pochádzali zo štúdie fázy II EPOC 1201, ktorá skúmala TAS-102 u 29 predliečených japonských pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka (1). Pacienti v štúdii mali 1 alebo 2 predchádzajúce línie chemoterapie zahŕňajúce fluóropyrimidín, platinové deriváty a taxány alebo irinotekán. Pacienti dostávali TAS-102 pri dávke 35 mg/m² dvakrát denne. Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera kontroly choroby (DCR) ≥ 50 % po 8 týždňoch liečby. Hodnota DCR bola v 65,5 % (95 % CI, 45,7 – 82,1) podľa hodnotenia skúšajúceho a 51,9 % (95 % CI, 31,9 – 71,3) pri nezávislom hodnotení. Stredná hodnota PFS bola 2,9 mesiaca (95 % CI, 1,1 – 5,3) a medián OS bol 8,7 mesiaca (95 % CI, 5,7 – 14,9). Medzi najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa III/IV patrili neutropénia (69,0 %), leukopénia (41,4 %), anémia (20,7 %) a anorexia (10,3 %) (1, 2).

FDA schválila TAS-102 v septembri 2015 na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC), ktorí už predtým dostávali chemoterapiu na báze fluóropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekánu, anti-VEGF terapiu a anti-EGFR monoklonálnej protilátky v prípade divého typu RAS. FDA schválenie sa zakladalo na výsledkoch štúdie fázy III RECURSE, v ktorej bol medián OS pre pacientov s mCRC, ktorí dostávali TAS-102, 7,1 mesiaca v porovnaní s 5,3 mesiaca s pla-

cebom (HR, 0,68; $P < 0,0001$). Stredná hodnota PFS v ramene TAS-102 bola 2 mesiace oproti 1,7 mesiaca s placebom (HR, 0,48; $P < .0001$). Jednoročné prežívanie OS s TAS-102 bolo 27 % v porovnaní s 18 % pri placebe. Tento prínos bol pozorovaný vo všetkých podskupinách pacientov v štúdii vrátane tých s mutáciami KRAS a vo všetkých geografických regiónoch. Aj pacienti predtým liečení regorafenibom (Stivarga) odpovedali na TAS-102 (3). Na základe výsledkov tohto kľúčového klinického skúšania a s podporou výsledkov zo skoršej štúdie fázy II získal TAS-102 súhlas FDA na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí dostali chemoterapiu na báze fluóropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekánu, anti-VEGF biologického produktu a anti-EGFR monoklonálnej protilátky, ak išlo o RAS divokého typu.

Literatúra

1. Bando H, Doi T, Muro K, et al. A multicenter phase II study 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.
2. Arkenau H-T, Taberero J, Shitara K, et al. TAGS: a phase 3, randomised, double-blind study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with refractory metastatic gastric cancer. Presented at: 2018 ESMO Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. LBA25.
3. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *NEJM*. 2015;372:1909-1919.

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 831 01 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

