Нові можливості в терапії рефрактерного метастатичного колоректального раку

Колоректальний рак (КРР) є третім найпоширенішим злоякісним новоутворенням у чоловіків і жінок. У значної кількості пацієнтів на момент встановлення діагнозу вже присутні метастази, що значно погіршує прогноз. Варіанти лікування хворих на метастатичний КРР (мКРР) обмежені, особливо в разі прогресування після 1-ї та 2-ї ліній терапії. Новим можливостям лікування рефрактерного мКРР була присвячена науково-практична конференція, що відбулася 25 січня цього року у готелі Hilton Kyiv за підтримки компанії «Серв'є Україна».

З вітальним словом перед учасниками конференції виступив **генеральний директор «Серв'є Україна» Мішель Ешенбреннер**. Він зазначив, що останніми роками Servier нарощує інвестиції в онкологічний та гематологічний напрями, їх розвиток є пріоритетним для компанії. У листопаді 2018 року на фармацевтичному ринку України з'явився Лансурф® – препарат для лікування пацієнтів з мКРР. Нещодавно Servier завершила придбання онкологічного підрозділу американської фармацевтичної компанії Shire, що дозволило розширити онкологічний портфель препаратами Oncaspar® (пегаспаргаза) та Onivyde® (пегільований ліпосомальний іринотекан). За словами М. Ешенбреннера, «Серв'є Україна» добре усвідомлює непросту ситуацію, яка склалася стосовно онкопатології в нашій країні, і докладе максимальних зусиль, щоб виправдати сподівання пацієнтів і лікарів на нове, більш ефективне та безпечне лікування раку.

Конференцію відкрила **директор Національного інституту раку, доктор медичних наук Олена Олександрівна Колеснік (м. Київ)**. У своїй доповіді Олена Олександрівна зазначила, що особливістю проблеми КРР в Україні є порівняно низька захворюваність при високій смертності. Це зумовлено передусім відсутністю належного скринінгу. На жаль, протягом останніх 5 років збільшилася кількість пацієнтів, у яких захворювання діагностується на III-IV стадіях, коли можливості лікування є обмеженими. Однорічна смертність пацієнтів з пізніми стадіями КРР становить 31-37%. Близько 50% пацієнтів із КРР мають метастатичне ураження печінки, у 25% виявляють синхронні метастази. Основна стратегія лікування таких хворих включає активну хірургічну тактику, розширення можливостей комбінованого лікування та адекватне діагностичне обстеження. **Поява нових препаратів з доведеною ефективністю розширює можливості лікування.**

Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик нагадав, що фторпіримідини, серед яких найвідомішим є 5-фторурацил, з метою паліативної терапії при пізніх стадіях КРР почали застосовувати з кінця 1950-х років. Препарати цієї групи дотепер залишаються важливою складовою різних схем лікування хворих на КРР. З 1970-х років для модуляції дії 5-фторурацилу використовують лейковорин (кальцію фолінат). Останніми роками замість внутрішньовенного введення 5-фторурацилу все частіше перорально призначають фторпіримідини, які забезпечують подібні показники виживаності, проте є зручнішими у застосуванні. Важливим досягненням 1990-х років було впровадження двох нових цитостатиків – іринотекану й оксаліплатину, а також різних комбінацій, що включають один із цих засобів разом з 5-фторурацилом і лейковорином. Останнє десятиліття відзначилося впровадженням у клінічну практику препаратів таргетної дії, зокрема моноклональних антитіл проти фактора росту ендотелію судин (VEGF) та рецептора епідермального фактора росту (EGFR), а також імунотерапії.

Загальноприйнятою стандартною практикою лікування при мКРР є підтримувальна терапія до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. З цією метою використовують різні стратегії, зокрема stop-and-go, реінтродукцію, «хіміотерапевтичні канікули», інтермітивну терапію та ін.

Значне покращення виживаності пацієнтів з мКРР за останнє десятиліття зумовлене не стільки досягненнями в терапії 1-ї лінії, скільки додатковими ефектами від подальших ліній лікування. Доведено, що медіана виживаності подовжується при збільшенні кількості ліній терапії. Щоб максимізувати результати, пацієнти мають отримати всі можливі активні агенти. Актуальною є проблема резистентності до лікування та дослідження критеріїв чутливості до різних груп препаратів, особливо нових терапевтичних засобів. **Одним із досягнень останніх років стало впровадження для пізніх ліній лікування мКРР препарату з групи антиметаболітів TAS-102, або Лансурф®. Він складається з трифлуридину (аналог нуклеозиду, який включається в ДНК, перешкоджаючи її синтезу, внаслідок чого пригнічується клітинна проліферація) і типірацилу (інгібітор ферменту тимідинфосфорилази, який у звичайних умовах сприяє швидкому метаболізму трифлуридину).**

Доповідь **завідувача кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктора медичних наук, професора Олексія Олексійовича Ковальова** була присвячена новим можливостям у лікуванні рефрактерного мКРР, які надає інноваційний препарат Лансурф®.

До 1990 року вважалося, що мКРР є абсолютно резистентним до дії цитостатиків. З 1970 по 1985 рік клінічні випробування пройшли 75 хіміопрепаратів для лікування цієї патології, і 5-фторурацил був єдиним, що продемонстрував ефективність. Перші комбінації з 5-фторурацилом включали інтерферон-α, метотрексат, семустин, вінкристин та левамізол. У 2000-х роках з'явилися ефективніші схеми з іринотеканом (FOLFIRI) та оксаліплатином (FOLFOX), а також комбіновані хіміотерапевтичні режими з включенням таргетних препаратів. Завдяки цим схемам медіана загальної виживаності хворих на мКРР збільшилась до 30 міс.

Однак стратегія лікування пацієнтів з КРР на пізніх стадіях потребувала оптимізації. З огляду на головні завдання терапії на цьому етапі, а саме тривалий контроль хвороби та підтримання якості життя, був розроблений новий препарат для перорального застосування у формі проліків – трифлуридин/типірацилу гідрохлорид. Після потрапляння всередину ракових клітин трифлуридин вбудовується у ДНК, що викликає її дволанцюжкові розриви та пригнічує ріст пухлини. У перших дослідженнях трифлуридин забезпечував зменшення розмірів пухлини у пацієнтів з раком грудної залози та раком товстої кишки. Проте вже тоді стало зрозуміло, що ця речовина має неоптимальний фармакокінетичний профіль (дуже короткий період напіввиведення – 12 хв) і викликає тяжкі побічні ефекти, зокрема тяжку й тривалу супресію кісткового мозку, що не дозволяло досягати терапевтичних концентрацій. Швидка деградація трифлуридину після перорального прийому зумовлена його активним метаболізмом під дією тимідинфосфорилази в печінці. Щоб вирішити цю проблему, трифлуридин поєднали з типірацилом – інгібітором тимідинфосфорилази з додатковими антиангіогенними властивостями. Ефективність і безпека трифлуридину/типірацилу (Лансурф®) у пацієнтів з рефрактерним мКРР уперше були продемонстровані в дослідженнях, що проводилися у Японії. Щоб розширити ці результати на глобальну популяцію, було ініційовано дослідження III фази RECOURSE, до участі в якому було залучено 800 пацієнтів зі 101 клінічного центру Європи, США, Австралії та Японії. Основними критеріями включення були добрий функціональний статус (ECOG 0-1); задовільна функція кісткового мозку, печінки та нирок; попереднє застосування не менше двох ліній стандартної терапії (зокрема фторпіримідинами, іринотеканом, оксаліплатином, бевацизумабом, цетуксимабом або панітумумабом); прогресування пухлини впродовж 3 міс після останнього курсу хіміотерапії (6 міс у разі ад'ювантної терапії), а також клінічно значимі побічні реакції на тлі стандартних схем хіміотерапії, які унеможливлювали їх повторне застосування. Пацієнтів рандомізували 2:1 для лікування препаратом Лансурф® або плацебо 4-тижневими циклами. Додатково всім пацієнтам призначали найкращу підтримувальну терапію, за винятком інших протипухлинних засобів, гормональної та імунотерапії. Пацієнтів обстежували через кожні 2 тижні під час лікування і через кожні 8 тижнів після припинення терапії. Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність; вторинні кінцеві точки включали виживаність без прогресування, частоту відповіді, частоту контролю хвороби та безпеку.

У групі пацієнтів, які застосовували Лансурф®, медіана загальної виживаності становила 7,2 міс проти 5,2 міс у групі плацебо, що відповідало зниженню ризику смерті від будь-яких причин на 32% (p<0,001); однорічна загальна виживаність становила 27 та 18% відповідно (рис. 1).

Медіана виживаності без прогресування також була значно вищою при лікуванні препаратом Лансурф® (рис. 2). Крім того, Лансурф® сприяв збереженню функціонального статусу пацієнтів: медіана часу від початкової оцінки ECOG 0-1 до ECOG ≥2 становила 5,7 міс у групі хворих, що приймали Лансурф®, порівняно з 4,0 міс у групі плацебо (p<0,001).

Аналіз даних по підгрупах пацієнтів підтвердив ефективність препарату

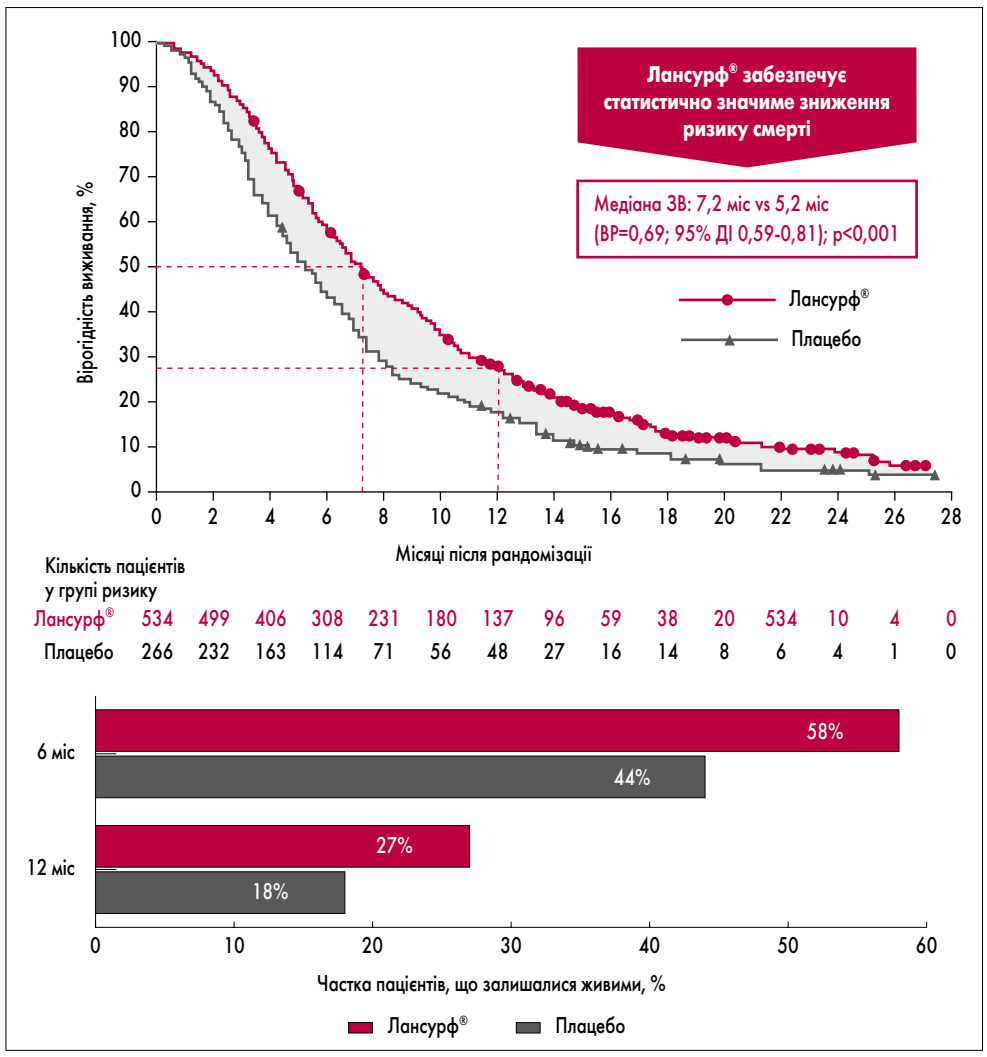

Рис. 1. Загальна виживаність пацієнтів з рефрактерним мКРР

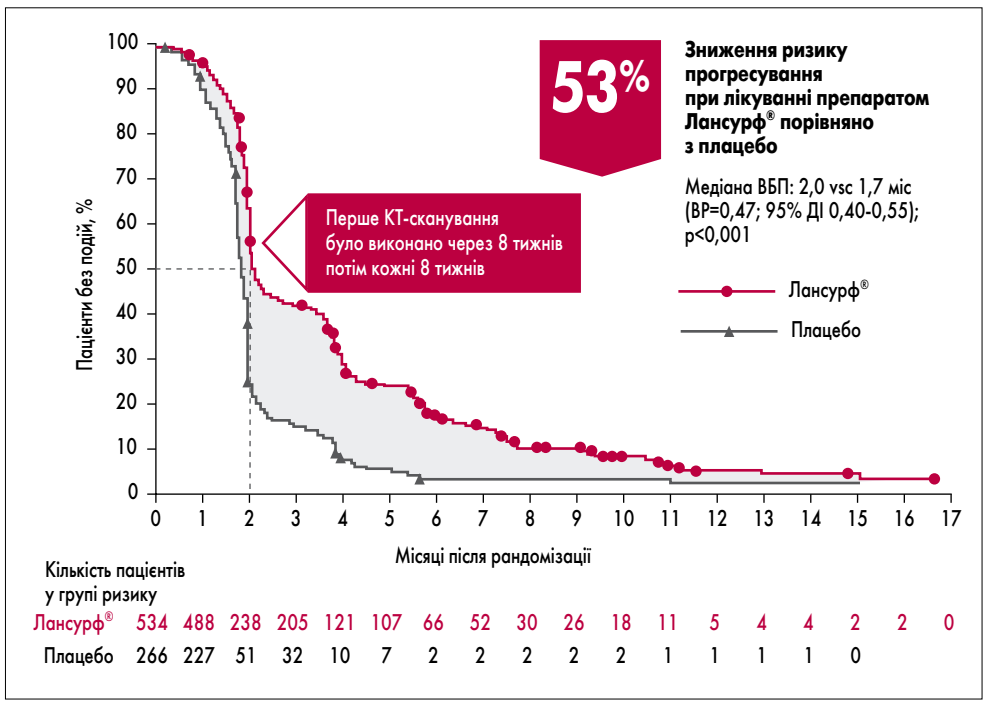

Рис. 2. Виживаність без прогресування у пацієнтів з рефрактерним мКРР

Лансурф® в усіх підгрупах незалежно від віку, географічного регіону чи статусу *KRAS*. Важливо, що Лансурф® продемонстрував ефективність у пацієнтів з мКРР, рефрактерним до попередньої терапії 5-фторурацилом або регорафенібом.

Частота тяжких небажаних подій у групах досліджуваного препарату та плацебо була порівнянною (30 vs 34% відповідно). Найчастішим побічним ефектом, пов'язаним із лікуванням трифлуридином/типірацилом, була нейтропенія, яка спостерігалася у 38% пацієнтів. Слід зазначити, що за даними дослідження Pashtoon і співавт. (2016) розвиток нейтропенії після 1 міс лікування препаратом Лансурф® є предиктором кращої загальної виживаності. Імовірно це пояснюється тим, що, з одного боку, активовані пухлиною нейтрофіли стимулюють міграцію, інвазію та метастазування, а з іншого – Лансурф® вбудовується у ДНК як ракових клітин, так і нейтрофілів. Отже, у пацієнтів з високим пухлинним навантаженням і, відповідно, високим початковим рівнем нейтрофілів стандартної дози трифлуридину/типірацилу може бути недостатньо для проявлення нейтропенії, і таким хворим для досягнення кращих результатів, можливо, слід призначати препарат у вищій дозі.

Результати дослідження RECOURSE стали підставою для схвалення препарату Лансурф® як стандартної 3-ї лінії терапії пацієнтів з рефрактерним мКРР. Іншим препаратом, який також можна застосовувати в 3-й лінії терапії, є мультикіназний інгібітор регорафеніб. Порівняно з трифлуридином/типірацилом регорафеніб забезпечує зіставні переваги у виживаності, проте характеризується гіршою переносимістю.

На завершення виступу О.О. Ковальов зазначив, що реєстрацію препарату Лансурф® разом із впровадженням радіоемболізації метастазів у печінці можна визнати найбільшими досягненнями у лікуванні пацієнтів з рефрактерним мКРР. Наразі тривають дослідження трифлуридину/типірацилу в комбінації з іншими протипухлинними препаратами в 1-й і 2-й лініях терапії мКРР.

Про безпеку терапії хворих із рефрактерним мКРР **докладно розповіла доцент кафедри онкології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ольга Володимирівна Пономарьова (м. Київ)**. Вона зазначила, що в 3-й і наступних лініях терапії КРР на перший план виходить збереження якості життя пацієнтів, тому профіль побічних ефектів терапії є дуже важливим. Порівняно з іншими схемами, використання яких оцінювалося в пацієнтів із рефрактерним мКРР, застосування регорафенібу і трифлуридину/типірацилу ґрунтується на доказах високого рівня, і їх профілі безпеки є добре вивченими.

Основними побічними ефектами трифлуридину/типірацилу є анемія, нудота та блювання, а також нейтропенія, яка слугує маркером хорошої відповіді. Натомість регорафеніб часто спричиняє неприємні для пацієнтів долонно-підошовний синдром, слабкість, діарею та гіпертензію. Останній побічний ефект особливо небезпечний з огляду на те, що більшість пацієнтів з мКРР є особами похилого віку і зазвичай мають супутню патологію та високий ризик кардіоваскулярних подій.

Після отримання обнадійливих результатів застосування препарату Лансурф® у дослідженні RECOURCE з метою забезпечення раннього доступу пацієнтів до життєво важливого лікування було розпочато відкрите міжнародне дослідження IIIb фази PRECONNECT, що проводиться в умовах клінічної практики. Головне завдання цього дослідження – більш детально вивчити профіль безпеки трифлуридину/типірацилу, зокрема зумовлені ним побічні ефекти, лабораторні показники, фізичний стан і вітальні симптоми. Крім того, у PRECONNECT оцінюються виживаність без прогресування, частота об'єктивної відповіді, час до погіршення ECOG ≥2, а також якість життя за питальниками EQ-5D та EORTC QLQ-C30.

Загалом у PRECONNECT було включено 462 пацієнти з європейських країн та Австралії, які отримали принаймні 1 дозу препарату Лансурф®. У дослідження залучили, зокрема, 9 пацієнтів із 4 клінічних центрів України. Середній вік хворих становив 64 роки, у більшості пацієнтів з часу виявлення перших метастазів минуло ≥18 міс.

Пацієнти отримали від 1 до 12 циклів лікування препаратом Лансурф® (медіана – 3 цикли) із середньою дозовою інтенсивністю 89%. Зменшення дози через небажані події потребували лише 8% хворих.

На час запланованого проміжного аналізу 357 (77,3%) пацієнтів припинили лікування внаслідок прогресування хвороби. Серед небажаних подій, які стали причиною відміни терапії у 31 (2,2%) пацієнта, 10 (2,2%) були безпосередньо пов'язані з лікуванням. Найчастішою небажаною подією була нейтропенія, її зафіксовано у 51,3% пацієнтів. Загалом профіль безпеки препарату Лансурф® був прийнятним і відповідав такому в дослідженні RECOURSE та інших рандомізованих дослідженнях. **Примітно, що медіана ВБП при застосуванні препарату Лансурф® в умовах клінічної практики становила 2,8 міс, а у дослідженні RECOURSE – 2,2 міс. Крім того, Лансурф® забезпечував збереження хорошого функціонального статусу пацієнтів (ECOG 0-1) протягом медіани часу 8,7 міс і досягнення контролю хвороби у 36,8% випадків. Результати щодо оцінювання якості життя пацієнтів планують отримати вже цього року.**

***

Після закінчення основної частини конференції фахівці Лікарні ізраїльської онкології Lisod представили три клінічні випадки застосування препарату Лансурф® у 3-й та 4-й лініях терапії пацієнтів з рефрактерним мКРР. Один клінічний випадок було представлено з Київського міського клінічного онкологічного центру.

Лансурф® забезпечував певний контроль хвороби, характеризувався хорошою переносимістю, не викликав гематологічної чи гепатологічної токсичності, обтяження супутньої патології (ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету).

Під час обговорення учасники погодилися, що Лансурф® має перспективи у 3-й і наступних лініях терапії мКРР. Про застосування препарату в ад'ювантній терапії, 1-й і 2-й лініях терапії говорити поки що рано, хоча вже отримані обнадійливі результати в дослідженнях II фази.

До початку лікування трифлуридином/типірацилом (Лансурф®) профілактику колонієстимулювальними факторами застосовувати не потрібно, оскільки частота фебрильної нейтропенії є порівняно низькою. Немає також потреби визначати молекулярний профіль пухлини через відсутність предикторних біомаркерів ефективності трифлуридину/типірацилу.

Особливостями лікування мКРР в Україні є те, що більшість пацієнтів звичайних онкологічних клінік не отримують стандартного лікування у 1-й і 2-й лініях через фінансові труднощі, зокрема дуже високу вартість таргетних препаратів. Це потрібно враховувати під час перенесення результатів міжнародних клінічних досліджень в українські реалії.

Підбиваючи підсумки конференції, О.О. Ковальов зазначив, що мКРР поступово перетворюється на хронічне захворювання, на що вказує збільшення кількості ліній терапії з доведено ефективними опціями. Впровадження препарату Лансурф® у клінічну практику є свідченням того, що потенціал хіміотерапевтичних засобів в еру таргетної та імунотерапії зберігається.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Від редакції

- 22 лютого цього року Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) схвалило застосування трифлуридину/типірацилу (Лансурф®) за новим показанням – 3-я лінія терапії пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка або шлунково-стравохідного з'єднання. Рішення FDA ґрунтується на результатах міжнародного дослідження TAGS, у якому Лансурф® порівняно з плацебо покращував загальну виживаність і виживаність без прогресування на 31 та 44% відповідно.
- У дослідженні II фази TASCO1 Лансурф® + бевацизумаб порівнювали з іншим фторпіримідином для перорального застосування – капецитабіном (також у комбінації з бевацизумабом) у 1-й лінії терапії пацієнтів з нерезектабельним мКРР, які були рефрактерними до стандартної хіміотерапії або не могли її отримувати. Виживаність без прогресування становила 9,23 міс у групі трифлуридину/типірацилу проти 7,82 міс у групі капецитабіну. Це відповідало зниженню ризику прогресування або смерті на 29% при лікуванні трифлуридином/типірацилом + бевацизумабом.