

# Трифлуридин/типірацил і бевацизумаб при рефрактерному метастатичному колоректальному раку: дослідження SUNLIGHT

**У попередньому дослідженні III фази лікування трифлуридином/типірацилом (FTD/TPI) сприяло подовженню виживаності пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (мКРР). Попередні дані поодиноких і рандомізованих досліджень II фази свідчать про те, що лікування FTD/TPI з бевацизумабом має потенціал для збільшення виживаності. Пацієнтів рандомізували у дві групи, одна з яких отримувала FTD/TPI з бевацизумабом, а інша тільки FTD/TPI. Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів. Вторинними кінцевими точками стали виживаність без прогресування (ВБП) і безпека терапії.**

Пацієнти з метастатичним колоректальним раком зазвичай отримують хіміотерапію першої та другої лінії на основі фторурацилу (з оксаліплатином та іринотеканом), терапію на основі інгібіторів фактора росту ендотелію судин (VEGF; переважно бевацизумаб) та таргетну терапію на основі інгібітора рецептора епідермального фактора росту (EGFR; остання – у пацієнтів з пухлинами «дикого» типу *RAS*). Пацієнти, у яких спостерігається прогресування захворювання після отримання цих видів терапії, вважаються рефрактерними до лікування; однак багато з них мають хороший стан і можна розглянути можливість їх подальшого лікування. Варіанти лікування рефрактерного захворювання третьої та четвертої лінії включають тротерне введення хіміотерапевтичних препаратів, таких як оксаліплатин, повторну терапію анти-EGFR препаратами у пацієнтів з «диким» типом *RAS*, а також таргетну терапію для пацієнтів з клінічно помітними змінами пухлини. Однак більшість пацієнтів отримують регорафеніб, пероральний інгібітор мультікінази з антиангіогенною активністю, або FTD/TPI.

FTD/TPI – це пероральна комбінація трифлуридину, цитотоксичного аналога нуклеїнової кислоти, і типірацилу, інгібітора тимідинфосфорилази, який запобігає ферментативному розщепленню

трифлуридину. FTD/TPI було схвалено як монотерапію третьої лінії при рефрактерному мКРР на основі результатів дослідження III фази RECURSE. У ньому ЗВ була значно довшою при терапії FTD/TPI, ніж при використанні плацебо, незалежно від мутаційного статусу *RAS*, а FTD/TPI мав сприятливий профіль безпеки. Побічні ефекти (ПЕ) були здебільшого пов'язані з мієлосупресією.

Постійне інгібування ангиогенезу після прогресування може бути ефективною стратегією лікування мКРР. Підтримка інгібування VEGF за допомогою бевацизумабу після прогресування захворювання продемонструвала клінічну ефективність у пацієнтів із мКРР. Крім того, результати рандомізованого дослідження III фази регорафенібу та рандомізованого дослідження III фази фруквінтинібу (інгібітор рецепторів VEGF) показали, що ЗВ була довшою при застосуванні кожного із цих препаратів, ніж при найкращій підтримуючій терапії. Таким чином, комбінація бевацизумабу з FTD/TPI може мати значні клінічні переваги.

Дослідження III фази SUNLIGHT було розроблено для оцінки ефективності та безпеки FTD/TPI у комбінації з бевацизумабом порівняно з монотерапією FTD/TPI у пацієнтів із рефрактерним мКРР.

## Методи

Умовою участі в дослідженні були гістологічне підтвердження неоперабельної аденокарциноми товстої або прямої кишки, отримання не більше двох попередніх курсів хіміотерапії з приводу поширеного колоректального раку та прогресування захворювання на тлі попереднього курсу або пов'язані з ним ПЕ. Попереднє лікування мало включати фторпіримідин, іринотекан, оксаліплатин, моноклональне антитіло до VEGF (не обов'язково бевацизумаб) або моноклональне антитіло до EGFR (для пацієнтів із статусом *RAS* «дикого» типу). Лікування могло включати неоад'ювантну або ад'ювантну хіміотерапію, якщо хвороба рецидивувала під час лікування або протягом 6 місяців після останнього застосування неоад'ювантної чи ад'ювантної терапії. Критеріями включення були відомий статус *RAS*, вік від 18 років, адекватний функціональний стан (ФС) організму (0 або 1 бал за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи – ECOG).

Пацієнтів розподілили на дві групи для отримання FTD/TPI з бевацизумабом або лише FTD/TPI. Рандомізацію стратифікували відповідно до географічного регіону (Північна Америка, Європейський Союз чи решта країн світу), часу з моменту діагностики першого метастазу (<18 або ≥18 міс) і статусу *RAS* («дикий» тип або мутація). FTD/TPI застосовували перорально двічі на день у початковій дозі 35 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла з 1-го по 5-й і з 8-го по 12-й день через кожні 28 днів. Бевацизумаб у дозі 5 мг/кг маси тіла вводили внутрішньовенно у 1-й та 15-й дні. 28-денний цикл лікування тривав до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності чи відмови від участі в дослідженні.

Первинною кінцевою точкою була ЗВ, визначена як час від рандомізації до смерті з будь-якої причини. Вторинні кінцеві точки включали ВБП за оцінкою дослідника, об'єктивну відповідь і контроль захворювання згідно з критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах, якість життя та безпеку (оцінку ПЕ, лабораторні тести, фізикальне обстеження). Контроль пацієнтів здійснювали через кожні 8 тижнів під час дослідження до настання смерті або до завершення дослідження.

Основна мета дослідження полягала в підтвердженні переваги терапії FTD/TPI з бевацизумабом над FTD/TPI окремо щодо ЗВ, незалежно від того, чи відбулася супутня подія (визначена як застосування додаткової протипухлинної терапії, припинення лікування або перехід між досліджуваними групами).

## Результати

492 пацієнти були включені у дослідження та розподілені на дві групи з урахуванням демографічних і клінічних характеристик. Час від виявлення першого метастазу до рандомізації становив 18 міс або більше в 57,5% пацієнтів, а 30,7% мали «дикий» тип *RAS*.

Отримані дані продемонстрували статистично значуще покращення показників виживаності в групі комбінованого лікування порівняно з групою, що одержувала стандартну терапію FTD/TPI. Медіана ЗВ становила 10,8 міс у групі комбінованого лікування проти 7,5 міс у групі FTD/TPI (відношення ризиків – ВР – 0,61; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,49-0,77;  $p < 0,001$ ; рис. А). Аналогічно медіана ВБП була вищою в групі комбінованого лікування – 5,6 проти 2,4 міс у групі FTD/TPI (ВР 0,44; 95% ДІ 0,36-0,54;  $p < 0,001$ ; рис. Б).

Найпоширенішими ПЕ в обох групах були нейтропенія, нудота й анемія; летальних випадків, пов'язаних із лікуванням, не спостерігалось. Крім того, комбіноване лікування сприяло кращому збереженню фізичного статусу пацієнтів відповідно до критеріїв ECOG: медіана часу до його погіршення з 0/1 до ≥2 балів становила 9,3 міс у групі комбінованого лікування проти 6,3 міс у групі FTD/TPI (ВР 0,54; 95% ДІ 0,43-0,67).

## Висновки

Результати клінічного дослідження SUNLIGHT є примітними з кількох причин. По-перше, було продемонстровано перевагу досліджуваного режиму над стандартною доведеною терапією. По-друге, у попередніх дослідженнях застосування бевацизумабу після другої лінії лікування мКРР не забезпечувало достатньої ефективності. По-третє, 69% пацієнтів у цьому дослідженні мали пухлини з мутаціями *RAS*, що перевищує загальноприйняту частку у популяції хворих на мКРР. Це особливо важливо, оскільки в рандомізованих дослідженнях додавання бевацизумабу до хіміотерапії забезпечувало лише незначне подовження ЗВ пацієнтів із мутаціями *RAS*. По-четверте, покращення ЗВ, спостережуване у цьому дослідженні, перевищує рівень переваги, виявлений в інших дослідженнях, де використовували комбінації бевацизумабу з активними контрольними препаратами, навіть при застосуванні в першій лінії терапії. Отже, результати в популяції пацієнтів з рефрактерним перебігом захворювання є настільки обнадійливими, що в оновлених міжнародних рекомендаціях з'явилася нова схема лікування пацієнтів із мКРР третьої лінії, а саме – трифлуридин/типірацил + бевацизумаб.

За матеріалами Prager G.W., Taieb J., Fakhri M. et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023 May 4; 388(18): 1657-1667. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963.

Підготувала **Оксана Кравчук**

Підготовлено за замовленням  
ТОВ «Серв'є Україна»

OncoST-NonP-C1-2 (2023-2024)-28

