

Нові можливості в терапії рефрактерного метастатичного колоректального раку

Колоректальний рак (КРР) є третім найпоширенішим злоякісним новоутворенням у чоловіків і жінок. У значній 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 докладно 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.

Загальноприйнятною 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», інтермітентну 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, вінкрестин та левамизол. 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 дволанцюжковий розрив 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 RECURSE, 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 унеможлилювали 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

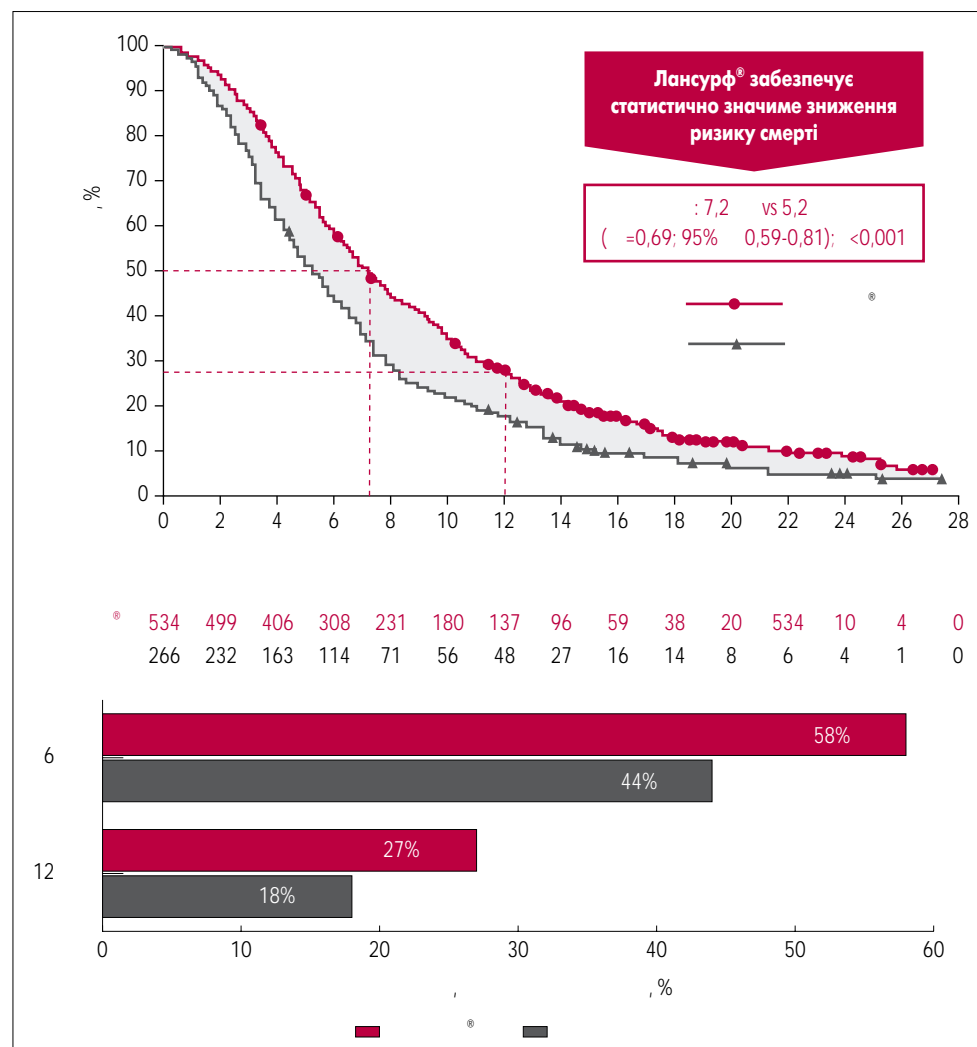


Рис. 1. Загальна виживаність пацієнтів з рефрактерним мКРР

