

О.О. ГОРДЕЕВА, М.Е. АБРАМОВ, к.м.н., А.Н. ЛУД, к.м.н.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

ТЕЙСУНО В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

ДИСSEМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Рак желудка – одна из лидирующих причин смерти среди злокачественных образований в России. Имеющиеся на данный момент терапевтические подходы не приводят к значимому увеличению безрецидивной и общей выживаемости. На данный момент существует необходимость в поиске новых препаратов для лечения пациентов с этим заболеванием. Препарат Тейсуно (тегафур/гимерацил/отерацил, ТГО) продемонстрировал свою эффективность в первой линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка и некоторых других злокачественных новообразований. Препарат был зарегистрирован в Японии, США, Европе, а также в Российской Федерации. Внедрение в клиническую практику большего количества химиотерапевтических агентов расширяет терапевтические возможности для этой группы пациентов.

Ключевые слова: рак желудка, Тейсуно, фторпиримидины.

О.О. GORDEEVA, M.E. ABRAMOV, PhD in medicine, A.N. LUD, PhD in medicine

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

TEYSUNO: FIRST-LINE CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH DISSEMINATED GASTRIC CANCER

Gastric cancer is one of the leading causes of death among all cancers in Russia. Progression-free and overall survival cannot be drastically changed by current therapeutic approaches. There is a strong need in new drugs for that disease. Teysono has demonstrated its efficacy in treatment of advanced gastric cancer and some other cancers. The more drugs we obtain for clinical practice the more opportunities we can offer for these patients.

Keywords: gastric cancer, Teysono, fluoropyrimidines.

Рак желудка – злокачественное новообразование, занимающее 6-е место по заболеваемости среди всех злокачественных новообразований в России (4 – среди мужчин, 5 – среди женщин). С 2005 по 2015 г. отмечено снижение заболеваемости на 24% (стандартизованный показатель на 100 000 населения). Смертность за этот же период также снизилась на 24%. Тем не менее рак желудка остается на 2-м месте среди всех смертей от злокачественных новообразований (2 – среди мужчин, 3 – среди женщин) [1].

Рак желудка – агрессивное заболевание: медиана общей выживаемости при наличии отдаленных метастазов не достигает 12 месяцев [2]. Комбинации, использующиеся на данный момент в первой линии лечения метастатического рака желудка, имеют равную эффективность, однако различные профили токсичности [3].

В I квартале 2015 г. в России был зарегистрирован новый пероральный фторпиримидин для лечения метастатического рака желудка в комбинации с цисплатином Тейсуно (тегафур + гимерацил + отерацил, ТГО) (рег. №: ЛП-002935 от 31.03.15). Этот препарат содержит 3 компонента в соотношении 1:0,4:1: – тегарфур, гимерацил, отерацил. Тегарфур представляет собой непосредственно активный компонент, который метаболизируется до действующего вещества фторурацила. Гимерацил – ингибитор дигидропиримидин-дегидрогеназы (ДПД) – фермента, который метаболизирует активное вещество. Таким образом, действие активного компонента пролонгируется. Отерацил ингибирует фосфорибозилтрансферазу, что приводит к снижению гастроинтестинальной токсичности,

свойственной фторпиримидинам, и уменьшению ее выраженности [4–5].

Препарат был одобрен в Российской Федерации, а до этого – в Европе, Японии, Китае, Сингапуре и Южной Корее на основании сравнительного мультицентрового рандомизированного исследования III фазы FLAGS, а также опубликованного позднее анализа сравнимости и безопасности исследуемого препарата [6, 7]. В исследование были включены 1 053 пациента с метастатическим, нерезектабельным или рецидивирующим раком желудка или гастроэзофагеального перехода, до этого не получавших системного лечения.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1. Обе группы были сопоставимы по основным характеристикам. Первая группа получала цисплатин в 1 день в дозе 75 мг/м², а также Тейсуно 50 мг/м² перорально в 2 приема в течение 21 дня, курс повторялся каждые 28 дней. В группе сравнения пациенты получали цисплатин в дозе 100 мг/м² внутривенно капельно в 1 день, а также 5-ФУ в дозе 1000 мг/м²/сут в течение 5 суток, курс повторялся каждые 28 дней. Цисплатин вводился пациентам в обеих группах в течение 6 курсов, в дальнейшем пациенты получали монотерапию фторпиримидинами до прогрессирования или появления непереносимой токсичности.

Медиана времени лечения в обеих группах не отличалась и составила 18 недель. Также не было получено статистически значимого различия в общей выживаемости (8,6 против 7,9 мес.) и выживаемости без прогрессирования (4,8 и 5,5 мес.). Ни одна из групп также не имела

существенного преимущества в ответе на терапию (29,1 против 31,9%).

Однако при анализе профилей токсичности в обеих группах было продемонстрировано значительное преимущество исследуемой комбинации. Так, смертность вследствие нежелательных явлений была зарегистрирована у 4,9% пациентов в группе 5-ФУ и почти в 2 раза ниже (2,5%) в группе Тейсуно ($p < 0,05$). Гематологические нежелательные явления также преобладали в группе сравнения: нейтропения 3–4 степени наблюдалась у 40% в группе 5-ФУ и у 18,6% в группе Тейсуно, а фебрильная нейтропения наблюдалась у 14,4 и 5% соответственно. Стоматит (13,6 против 1,3%), мукозиты (8,1 против 0,8%), гипокалиемия (10,8 против 3,6%) также чаще сопутствовали терапии 5-ФУ. Почечная токсичность также преобладала в группе сравнения: 33,5 против 18,8%. Тем не менее степень выраженности печеночной токсичности была выше в группе Тейсуно. Исследователи в своей работе отметили, что не существовало существенных различий в токсичности среди представителей различных этнических групп.

В 2015 г. были опубликованы данные по анализу качества жизни пациентов, получавших лечение в рамках исследования FLAGS [8]. Достоверно меньшее количество пациентов в исследуемой группе заявляло об ухудшении физического самочувствия в течение лечения (45,1 против 51,7%, $p = 0,044$). Медиана времени до ухудшения самочувствия была достоверно меньше в группе сравнения – 3,0 мес. против 4,5 мес. Тенденция к более быстрому ухудшению статуса по шкале ECOG наблюдалась в группе 5-ФУ, однако различия не были достоверными (5,3 против 4,9 мес.). Медиана времени до снижения веса (более чем на 5%) была достоверно выше в группе Тейсуно: 3,9 против 2,5 мес.

В течение процесса изучения комбинации S-1 с цисплатином в первой линии лечения метастатического рака желудка были предприняты попытки модификации режима с целью достижения более предпочтительных показателей общей и безрецидивной выживаемости. Тем не менее не было показано существенного выигрыша в показателях выживаемости при различных схемах дозирования и периодичности применения препаратов [9].

Рак желудка остается на 2-м месте среди всех смертей от злокачественных новообразований

Таким образом, несмотря на отсутствие преимуществ в выживаемости, Тейсуно продемонстрировал более предпочтительный профиль токсичности и переносимости, что является важным моментом для пациентов, которые в течение долгого времени вынуждены получать постоянное химиотерапевтическое лечение.

На данный момент активно ведется поиск предиктивных маркеров эффективности терапии с использованием комбинации цисплатина и Тейсуно в первой линии лечения диссеминированного рака желудка. Так, в начале

2016 г. было опубликовано исследование, целью которого был поиск корреляции между различными молекулярными характеристиками рака желудка и эффективностью терапии комбинации цисплатина и Тейсуно [10]. Исследование продемонстрировало, что мутация гена KRAS была ассоциирована с достоверно меньшей медианой общей выживаемости и меньшей медианой выживаемости без прогрессирования. Гиперэкспрессия MET на поверхности опухолевых клеток коррелировала с лучшим ответом на терапию. В то же время амплификация гена MET коррелировала с меньшей медианой общей выживаемости.

Тейсуно продемонстрировал более предпочтительный профиль токсичности и переносимости, что является важным моментом для пациентов, которые в течение долгого времени вынуждены получать постоянное химиотерапевтическое лечение

Другое исследование [11] изучало эффективность терапии на основе S-1 в зависимости от экспрессии ДПД, а также тимидилатсинтазы (ТС). Было показано, что пациенты с высокой экспрессией ДПД и/или ТС имели худший объективный ответ на терапию. Низкая экспрессия ДПД приводила к большей частоте нежелательных явлений и к достоверно большей общей выживаемости (наряду с низкой экспрессией ТС). Таким образом, в ближайшее время может появиться инструмент прогнозирования лучших ответов на лечение комбинаций на основе Тейсуно.

Как уже было указано выше, в Российской Федерации препарат Тейсуно зарегистрирован для применения в комбинации с цисплатином. Тем не менее часть пациентов не способна перенести такое лечение в связи со значимой токсичностью цисплатина, а также необходимостью иметь удовлетворительные показатели функционирования почек. Это ставит вопрос о необходимости поиска других платиновых аналогов с целью использования их в комбинации с Тейсуно.

Результаты непосредственного сравнения комбинации Тейсуно и цисплатина с Тейсуно и оксалиплатином были опубликованы в 2014 г. [12]. В это проспективное мультицентровое рандомизированное открытое исследование было включено 685 пациентов с гистологически верифицированным метастатическим, нерезектабельным или рецидивирующим раком желудка. Пациенты не должны были получать до исследования какого-либо системного лечения по поводу метастатического процесса. Пациенты были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1. Состав обеих групп был сбалансирован по основным характеристикам. Первая группа получала Тейсуно дважды в сутки в течение 3 недель 5-недельного цикла. Доза препарата зависела от площади поверхности тела (ППТ): 80 мг/сут для пациентов с ППТ $< 1,25 \text{ м}^2$; 100 мг/сут для пациентов, чья ППТ была между 1,25 и $1,5 \text{ м}^2$; 120 мг/сут для пациентов с ППТ больше чем $1,5 \text{ м}^2$. Цисплатин в дозе 60 мг/м² вводился каждый 8-й день

цикла. Вторая группа получала Тейсуно в тех же дозах в течение 2 недель 3-недельного цикла. Оксалиплатин в дозе 100 мг/м² вводился каждый первый день цикла по стандартной методике.

Существующие на данный момент клинические рекомендации отдают предпочтение использованию комбинации препаратов платины и фторпиримидинов в первой линии терапии пациентов с диссеминированным раком желудка (при отсутствии экспрессии Her2/neu на поверхности опухолевых клеток)

Медиана выживаемости до прогрессирования, а также медиана общей выживаемости достоверно не различались в обеих группах. Однако при проведении подгруппового анализа было показано, что медиана общей выживаемости была достоверно больше в группе оксалиплатина среди тех пациентов, у которых присутствовали метастазы по брюшине. Объективные ответы на терапию, а также контроль заболевания также были сопоставимы в двух когортах.

Профиль токсичности был различным в двух группах. Гематологическая токсичность чаще регистрировалась в группе цисплатина: в 2 раза чаще нейтропения 3-й степени и выше (41,8 против 19,5%), анемия (73,7 против 55,3%). В то же время тромбоцитопения чаще встречалась в группе оксалиплатина: 78,4 против 69,3%. Стоит отметить, что, несмотря на это, доля тромбоцитопении 3-й степени и выше была сопоставима в обеих группах:

10,1 и 10,4%. Фебрильная нейтропения была выше в группе сравнения – 6,9 против 0,9%. Повышение креатинина чаще регистрировалось в группе цисплатина (39,4 против 8,9%), а повышение печеночных ферментов – в группе оксалиплатина (для АЛТ: 40,2 против 23,9%). Стоит отметить, что снижение функционирования почек приводило к снижению клиренса гимерацила, а это, в свою очередь, к большей токсичности фторурацила. Диарея (48,2 против 58,5%), стоматит (32,2 против 41,2%), анорексия (74,6 против 80,9%) чаще фиксировались в группе цисплатина, а периферическая полинейропатия (85,5 против 23,6%) была более характерна для оксалиплатина. Тем не менее эта полинейропатия позволила половине пациентов в дальнейшем получать таксаны во второй линии терапии.

Результаты этого исследования продемонстрировали возможность замены цисплатина оксалиплатином в первой линии терапии диссеминированного рака желудка в связи со сравнимой эффективностью и более предпочтительным профилем токсичности.

Существующие на данный момент клинические рекомендации [13–15] отдают предпочтение использованию комбинации препаратов платины и фторпиримидинов (в т. ч. Тейсуно) в первой линии терапии пациентов с диссеминированным раком желудка (при отсутствии экспрессии Her2/neu на поверхности опухолевых клеток). Таким образом, на основании всех приведенных выше исследований зарегистрированный на сегодняшний день в Российской Федерации препарат Тейсуно может занять прочное место в первой линии лечения диссеминированного рака желудка.



ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
2. The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: An individual-patient-data meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 2013, 49: 1565–1577.
3. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358: 36–46.
4. Chap LI, Laux I, VanYugt A, et al: A phase I study of S-1 GI toxicity with and without oxonic acid (Oxo). *J Clin Oncol*, 2008, 26: 623s (abstr 13539).
5. Saif MW, Rosen LS, Zhang J, et al: A phase I study evaluating the effect of CDHP as a component of S-1 on the pharmacokinetics (PK) of 5-fluorouracil (5-FU). *J Clin Oncol*, 2008, 26: 115s, (abstr 2514).
6. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 1547–53.
7. Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M et al. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study. *European Journal of Cancer*, 2013, 4: 3616–3624.
8. György Bodoky, Max E. Scheulen, Fernando Rivera et al. Clinical Benefit and Health-Related Quality of Life Assessment in Patients Treated with Cisplatin/S-1 Versus Cisplatin/5-FU: Secondary End Point Results From the First-Line Advanced Gastric Cancer Study (FLAGS). *J Gastrointest Cancer*, 2015 Jun, 46(2): 109–17.
9. Ryu M-H, Baba E, Lee KH. Comparison of two different S-1 plus cisplatin dosing schedules as first-line chemotherapy for metastatic and/or recurrent gastric cancer: a multicenter, randomized phase III trial (SOS). *Annals of Oncology*, 2015, 26: 2097–2101.
10. Matsusaka S, Kobunai T, Yamamoto N et al. Prognostic impact of KRAS mutant type and MET amplification in metastatic and recurrent gastric cancer patients treated with first-line S-1 plus cisplatin chemotherapy. *Genes & Cancer*, 2016 January, 7(1–2).
11. Shen X-M, Zhou C, Lian L et al. Relationship Between the DPD and TS mRNA Expression and the Response to S-1-Based Chemotherapy and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2015, 71(3): 1653–1661.
12. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Annals of Oncology*, 2014, 00: 1–8.
13. Бяхов М. Ю., Бесова Н. С., Владимирова Л. Ю., Волков Н. М., Левченко Е. В., Сакаева Д. Д. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. *Злокачественные опухоли*, 2016, 4 (Спецвыпуск 2): 234–247.
14. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A and Arnold D. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v38–v49.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer Version 3.2016.