

Трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102) в лечении больных метастатическим раком толстой кишки: от предклинических экспериментов до рутинной практики

М. Ю. Федянин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
 Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;
 кафедра онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет
 дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3;
 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
 Россия, 129301 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

Появление новых опций терапии с каждым годом приближает метастатический рак толстой кишки к понятию действительно хронического заболевания, которое может протекать годами. Одной из таких опций является новый химиопрепарат трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102), уже зарегистрированный более чем в 60 странах. Он позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов при приемлемом уровне нежелательных явлений, чей спектр в основном представлен гематологическими осложнениями. В настоящем обзоре литературы будут рассмотрены все аспекты, связанные с данным препаратом, — от изучения фармакокинетики и определения максимально переносимой дозы, возможности применения при нарушениях функции печени до результатов комбинации препарата с таргетной терапией и сравнения с другими лечебными подходами у химиорефрактерных больных метастатическим раком толстой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, химиотерапия, TAS-102, трифлуридин/типирацил, FTD/TPI

Для цитирования: Федянин М. Ю. Трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102) в лечении больных метастатическим раком толстой кишки: от предклинических экспериментов до рутинной практики. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):11–26.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-11-26



Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102) in the treatment of patients with metastatic colon cancer: from preclinical experiments to routine clinical practice

M. Yu. Fedyanin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
 Department of Oncology and Hematology, Faculty of Postgraduate Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia;
 21/3 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy stan St., Kommunarka Settlement, Moscow 129301, Russia

The development of new treatment options gradually brings metastatic colon cancer closer to a chronic disease that can last for years. One of such options is trifluridine/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102), a new chemotherapeutic agent, which has already been registered in more than 60 countries. It increases patients' survival and has an acceptable toxicity profile (adverse events primarily include hematological complications). This literature review aims to cover various aspects related to this new drug, including its pharmacokinetics, maximum tolerated dose, possibility of its use in patients with liver disorders, results of its simultaneous use with targeted therapy, comparison with other therapeutic approaches in patients with chemorefractory metastatic rectal cancer, etc.

Key words: colon cancer, chemotherapy, TAS-102, trifluridine/tipiracil, FTD/TPI

For citation: Fedyanin M. Yu. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102) in the treatment of patients with metastatic colon cancer: from preclinical experiments to routine clinical practice. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):11–26. (In Russ.).

Введение

Возможности системной терапии неоперабельно-метастатического рака толстой кишки ограничены числом химио- и таргетных препаратов, и к 3–4-й линии

зачастую все лекарственные средства уже применены. В то же время порядка 30–40 % пациентов продолжают лечение, находясь в соматически удовлетворительном состоянии и с желанием продолжать терапию.

Поэтому появление любых новых опций в такой химиорефрактерной популяции является значимым достижением в онкологии, а сам факт проведения любого противоопухолевого лечения в 3-й линии в данной группе пациентов, которые смогут перенести его, значимо улучшает выживаемость больных в сравнении с отсутствием такого лечения [1].

Новый препарат трифлуридин/типирацил (FTD/ТPI, TAS-102) состоит из аналога тимидина – трифлуридина (FTD) и ингибитора тимидинфосфорилазы типирацила гидрохлорида (ТPI) в соотношении 1:0,5 М [2]. Период полужизни FTD составляет всего 18 мин за счет быстрой деградации с образованием своего основного метаболита 5-трифторметил-2,4(1Н,3Н)-пиримидиндиона в результате действия тимидинфосфорилазы в печени и тонкой кишке [3]. Тимидинфосфорилаза катализирует фосфорилирование пиримидин-2'-дезоксинуклеозида в таких молекулах, как FTD [4]. Данный фермент также вовлечен в процессы ангиогенеза и является маркером резистентности к 5-фторурацилу [5]. Именно поэтому пероральный прием FTD у обезьян приводит к низкой концентрации препарата в плазме, а I и II фазы исследования внутривенного введения FTD, инициированные в 60-е годы прошлого века, показали, что значимая противоопухолевая активность FTD достигается только путем введения препарата каждые 3 ч в течение 8–13 дней [6], что делает его малоприменимым в клинической практике.

Добавление ТPI, ингибирующего тимидинфосфорилазу, препятствует превращению FTD и повышает его биодоступность. При этом ТPI не влияет на активность других ферментов, метаболизирующих пиримидины (уридинфосфорилазу, тимидинкиназу, оротатфосфорибозилтрансферазу и дегидропиримидиндегидрогеназу) [4]. Оптимальное соотношение FTD и ТPI для перорального приема было определено с помощью фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных моделях. Так, на ксенографтных мышинных моделях рака толстой кишки максимальная противоопухолевая активность комбинированного препарата наблюдалась при соотношении его компонентов 1 : 0,5 М. Данное соотношение было зарегистрировано как оптимальное для достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови обезьян. Более того, именно при данном соотношении был достигнут оптимальный баланс между противоопухолевой активностью препарата и его переносимостью, так как добавление ТPI позволяло снизить токсичность FTD в сравнении с монотерапией FTD [2].

Механизм действия и предклинические эксперименты

Механизм действия FTD/ТPI зависит от режима приема. Степень внедрения в цепочки ДНК была выше при приеме препарата 2 раза в сутки. С другой стороны, ингибирование тимидинсинтетазы было выше

при постоянной внутривенной инфузии FTD [7]. В ранних экспериментах при прекращении постоянного внутривенного введения FTD прекращалось и ингибирование тимидинсинтетазы. Аналогичные данные были получены и при постоянном пероральном приеме [8]. Это объясняется тем, что метаболит FTD трифторметилдезоксисуридин-5'-монофосфат (F3dTMP) лишь обратимо связывает активный сайт тимидинсинтетазы, ингибируя ее активность с $K_i = 0,38$ нМ, и, в отличие от метаболита 5-фторурацила фтордезоксисуридин монофосфата (FdUMP), не образует с данным ферментом и 5,10-метилентетрагидрофолатом тройной комплекс [9–11]. Последующее фосфорилирование F3dTMP приводит к образованию трифторметилдезоксисуридин-5'-трифосфата (F3dTTP), который посредством ДНК-полимеразы альфа может встраиваться в ДНК клетки на участках, обратных аденину [12].

В сравнительных предклинических экспериментах через 4 ч после введения концентрация FTD в ДНК клеточных линий HeLa и НСТ 116 в несколько сотен раз превышала концентрацию 5-фторурацила и FdUrd [13, 14]. А спустя 7 ч с момента обработки концентрация FTD в ДНК была аналогична уровню тимидина и составляла 80 % введенной дозы [12]. При этом препарат преимущественно встраивается в ДНК опухолевых клеток, нежели в ДНК клеток нормальных тканей [15]. Возможно, это связано с большей активностью пиримидинового метаболического пути именно в опухоли.

Следует отметить, что ферменты, препятствующие внедрению метаболитов фторурацила в ДНК, не действуют на F3dTTP [12]. При этом на клеточных линиях рака желудка, резистентных к 5-фторурацилу, FTD демонстрировал значимую противоопухолевую активность [16]. В другом эксперименте, уже на клеточной линии рака толстой кишки, FTD показал большую цитотоксичность в сравнении с 5-фторурацилом и действовал независимо от активности процессов аутофагии, тогда как для 5-фторурацила активация процессов аутофагии обуславливала резистентность к его действию [17]. Таким образом, можно прийти к выводу о том, что механизмы резистентности к 5-фторурацилу и FTD различаются.

ТPI, кроме увеличения биодоступности FTD, по-видимому, также обладает и собственной противоопухолевой активностью. Так, при ингибировании активности тимидинфосфорилазы подавляются и процессы ангиогенеза, связанные с деятельностью данного фермента, который поддерживает миграцию эндотелиальных клеток [18, 19].

Результаты I–II фаз клинических исследований

Эффективность монотерапии FTD в ранее проведенных исследованиях I фазы была минимальна и ограничивалась стабилизациями [20, 21]. В то же время в исследовании II фазы на фоне терапии FTD были

зарегистрированы 1 объективный эффект при раке толстой кишки и 8 случаев объективного эффекта при раке молочной железы [6].

Результаты исследования I фазы комбинированного препарата FTD/ТPI на популяции пациентов в США были опубликованы в 2006 г. Первоначально, исходя из данных, полученных на животных моделях, дозовый режим препарата на 1 дозовом уровне составил 100 мг/м²/сут в 1–14-й дни с перерывом в 1 нед. Однако после включения первых 2 пациентов лечение у обоих осложнилось развитием гематологической токсичности III–IV степени тяжести, в связи с чем в дальнейшем доза препарата была снижена до 50 мг/м²/сут. Попытки увеличения дозы до 60 мг/м²/сут также привели к развитию дозолimitирующей гематологической токсичности. Авторы пришли к выводу, что доза FTD/ТPI для II фазы исследования должна составлять 50 мг/м²/сут в режиме 1–14-й дни приема с перерывом в 1 нед. В данной работе не было зарегистрировано ни одного объективного эффекта [22]. Фармакокинетическое исследование показало, что ТPI увеличивал период полужизни FTD в среднем до 1,37–1,57 ч в 1-й день и до 1,55–2,51 ч к 14-му дню, что соответствует аналогичному показателю для пероральных форм фторпиримидинов (S1, UFT). Среднее время полужизни самого ТPI находилось в интервале 3,05–6,68 ч в 1-й день и 1,50–7,46 ч в 14-й день приема. Следует отметить, что средний показатель AUC для FTD к 14-му дню на всех дозовых уровнях (50, 60 и 100 мг/м²) был значимо выше, чем в 1-й день, что говорит об аккумуляции препарата при многократном приеме, чего не наблюдалось в фармакокинетических исследованиях на животных [22]. Вероятно, это и объясняет повышение частоты гранулоцитопении в процессе терапии. Такие находки определили необходимость проведения дополнительных исследований I фазы с другим режимом приема препарата FTD/ТPI.

Во 2-м исследовании I фазы изучили режим однократного приема FTD/ТPI в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 28 дней. Было включено 28 пациентов с химиорефрактерным раком толстой кишки. Ни одного объективного эффекта не зарегистрировано, рекомендуемая доза для исследования II фазы составила 100 мг/м²/сут [23].

В 3-м исследовании I фазы изучили режим однократного приема FTD/ТPI в течение 5 дней 1 раз в 3 нед у пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки. Рекомендуемой дозой для последующего исследования была доза 160 мг/м²/сут. И снова ни одного объективного эффекта не зарегистрировано, медиана времени до неудачи лечения составила 50 дней [24].

В 2008 г. одной группой исследователей из США были опубликованы сразу 2 работы. В одной работе М.Ж. Overman и соавт. сравнили 2 группы пациентов: в 1-й группе больные принимали FTD/ТPI 1 раз в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед, во 2-й группе – 1 раз

в день в 1–5-й дни 1 раз в 3 нед. В исследование было включено 63 пациента. Максимально переносимой дозой для 1-го режима выбрана доза 100 мг/м²/сут, для 2-го режима – 160 мг/м²/сут. Дозолimitирующая токсичность наблюдалась при применении дозы, начиная с 70 мг/м²/сут, и у 7 из 8 пациентов была представлена гранулоцитопенией. Последняя чаще наблюдалась в группе с 1-м режимом (63 % против 27 %). Не отмечено ни одного объективного эффекта. Независимо от режима, к последнему дню приема FTD/ТPI наблюдалась аккумуляция препарата в организме, что, как объясняют авторы исследования, может быть связано с ингибирующим действием самого FTD на метаболизующие его ферменты [25]. В другой своей работе М.Ж. Overman и соавт. изучили переносимость FTD/ТPI в режиме приема 3 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед. И снова в 1-й дозовой когорте (80 мг/м²/сут) у 2 из 15 пациентов развилась дозолimitирующая токсичность, выражавшаяся слабостью и гранулоцитопенией. Переносимость лечения в дополнительной когорте пациентов с применяемой дозой 60 мг/м²/сут в прежнем режиме приема позволила рекомендовать эту схему для дальнейшего исследования. Всего у 7 из 15 пациентов в исследовании отмечена гранулоцитопения III–IV степени тяжести. Ни одного объективного эффекта не зарегистрировано, однако отмечены длительные стабилизации у 9 из 15 пациентов, что стало наилучшим результатом среди всех ранее проведенных исследований [26].

Проведена отдельно I фаза исследования и в популяции больных раком молочной железы. В качестве рекомендуемого для изучения во II фазе признан режим 50 мг/м² 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед. Такой подход позволил достичь стабилизации заболевания более 12 нед у 7 из 19 пациенток [27].

В японской популяции пациентов в рамках исследования I фазы изучен режим приема FTD/ТPI 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед. В исследование был включен 21 пациент, пациенты были распределены в 5 когорты с применяемыми дозами препарата от 30 до 70 мг/м²/сут. Именно в последней дозовой когорте использовалась максимально переносимая доза препарата – 35 мг/м² 2 раза в день (70 мг/м²/сут). Дозолimitирующая токсичность – лейкопения IV степени тяжести, нейтропения IV степени, тромбоцитопения IV степени – наблюдалась у 2 пациентов на фоне приема доз 30 и 70 мг/м²/сут. Частота достижения контроля болезни составила 50 % с медианой выживаемости без прогрессирования 2,4 мес среди 18 больных химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки [28]. Подтверждающее исследование на североамериканской популяции пациентов было представлено в 2012 г. J.C. Bendell и соавт. включили в работу 27 пациентов с метастатическим раком толстой кишки и также пришли к выводу о том, что в режиме приема 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед

рекомендуемой суточной дозой для изучения в исследованиях II фазы является доза 70 мг/м². На этом дозовом уровне слабость была отмечена у 63 % пациентов, тошнота – у 46 %, рвота – у 46 %, диарея – у 42 %, преимущественно I–II степени тяжести. Среди нежелательных явлений III–IV степени тяжести превалировала нейтропения – у 71 % пациентов, анемия – у 25 %. Фебрильная нейтропения зарегистрирована только у 2 пациентов. При этом стабилизация болезни, длящаяся более 6 нед, отмечена у 70 % больных при медианах выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости 5,3 и 7,5 мес соответственно [29, 30].

Именно результаты последних 2 исследований легли в основу дальнейшего изучения препарата, а режим приема FTD/TPI 35 мг/м² 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 4 нед стал стандартом терапии. Применение данного режима в рандомизированном исследовании II фазы у 169 пациентов с метастатическим раком толстой кишки с резистентностью или непереносимостью оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов в сравнении с плацебо (2:1) обеспечило достижение медианы общей выживаемости 9 мес в группе FTD/TPI против 6,6 мес в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,56; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,39–0,81; $p = 0,0011$), а медианы выживаемости без прогрессирования – 2 и 1 мес соответственно (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,28–0,59; $p < 0,0001$). В группе FTD/TPI у 1 пациента был зарегистрирован объективный ответ; контроль болезни отмечен у 43 % пациентов против 11 % в группе плацебо. Авторам не удалось выделить клинические, морфологические и молекулярно-генетические предикторы эффективности FTD/TPI. Среди нежелательных явлений III–IV степени тяжести в группе исследуемой терапии превалировали нейтропения (50 %), лейкопения (28 %), анемия (17 %), слабость (6 %), диарея (6 %). Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 19 % пациентов в группе FTD/TPI и в 9 % случаев в группе плацебо. Редукция дозы препарата потребовалась у 20 % больных, дополнительный перерыв в лечении (в среднем в течение 7 дней) – 31 %. После прогрессирования последующая линия терапии была назначена у 46 % пациентов как после FTD/TPI, так и после плацебо. Иными словами, прием препарата не уменьшал число пациентов, которым возможно будет назначить системное лечение в будущем [31].

К настоящему времени изучена и растворимая форма препарата FTD/TPI для перорального приема. И хотя нижняя граница 90 % ДИ для отношения геометрической средней C_{\max} FTD была несколько ниже 80 %, биодоступность раствора FTD/TPI для приема внутрь и биодоступность таблетированной формы признаны схожими [32].

В отдельной работе показано отсутствие значимых различий в фармакокинетических параметрах препа-

рата FTD/TPI в китайской популяции пациентов в сравнении с данными из США и Японии [33], что доказывает отсутствие необходимости повторения подобных исследований, например, в популяции больных РФ. Однако исследования продолжают проводиться в отдельных субпопуляциях пациентов (например, с нарушениями функций почек и печени).

Известно, что экскреция с мочой FTD составляет 1–8 %, а TPI – до 20 % препарата [28]. В 2019 г. были опубликованы результаты фармакокинетического анализа приема FTD/TPI в когорте пациентов с нарушением функции печени: 8 больных с нормальной функцией, 10 пациентов с незначительной дисфункцией (уровень общего билирубина от 1 до 1,5 нормы, уровень аспаратаминотрансферазы выше нормы) и 6 пациентов с умеренным нарушением функции органа (уровень общего билирубина от 1,5 до 3 норм при любом уровне аспаратаминотрансферазы). В группе с умеренным нарушением функции печени у 5 из 6 пациентов отмечено повышение уровня билирубина, соответствующее III–IV степени. При легкой и умеренной степени печеночной недостаточности отмечалось снижение AUC FTD на 18–22 %, а прекращение терапии в связи с токсичностью имело место у 83,3 % пациентов. Не отмечено изменений фармакокинетики TPI в зависимости от функции печени. Авторы пришли к выводу о том, что уже при умеренном нарушении функции печени не следует принимать FTD/TPI [34]. В исследовании RECOURSE у 33 % пациентов отмечалось нарушение функции почек легкой степени (клиренс креатинина 60–89 мл/мин) или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–59 мл/мин). Авторы отметили необходимость более частого мониторинга анализов крови в данной субпопуляции больных, так как отмечен повышенный риск развития нежелательных явлений III–IV степени тяжести и чаще приходилось снижать дозу препарата или выполнять отсрочку начала очередного курса лечения. Исследователи не рекомендовали принимать FTD/TPI при клиренсе креатинина < 30 мл/мин, хотя такие пациенты в исследование и не включались [35]. В рутинной клинической же практике применение FTD/TPI при легкой (клиренс креатинина ≤ 90 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 60–89 мл/мин) почечной недостаточности и легкой степени (уровень общего билирубина $< 1,5$ нормы или повышение уровня аспаратаминотрансферазы) печеночной недостаточности признано возможным и не было ассоциировано с ухудшением переносимости лечения [35].

Исследования III фазы и пострегистрационные исследования

В проспективном рандомизированном исследовании III фазы RECOURSE в сравнении с плацебо и наилучшей поддерживающей терапией у химиорефрактерных больных (после оксалиплатина, иринотекана,

фторпиримидина, анти-VEGF и анти-EGFR препаратов при отсутствии мутаций в последнем случае) метастатическим раком толстой кишки применение нового химиопрепарата увеличило медиану продолжительности жизни с 5,2 до 7,2 мес (ОР 0,69; $p < 0,0001$), а однолетнюю общую выживаемость – с 16,6 до 27,3 %. При этом популяция больных, включенных в исследование, отличалась значимой предпочтительностью – 60 % пациентов проведено 4 и более линий системной терапии, у 18 % проведены только 2 линии предшествующего лечения [36]. Отдельно выполнен анализ в зависимости от региона проживания пациентов. И хотя медиана общей выживаемости была выше среди пациентов из Японии, наибольшее снижение риска смерти в сравнении с плацебо зарегистрировано для больных из США, Европы, а затем уже из Японии: ОР 0,56 (95 % ДИ 0,34–0,94), ОР 0,62 (95 % ДИ 0,48–0,80) и ОР 0,75 (95 % ДИ 0,57–1,00) соответственно. Аналогичные тенденции были получены и в отношении выживаемости без прогрессирования. При этом в японской популяции пациентов чаще встречалась анемия III–IV степени тяжести (14,1 % против 13 % в США и 23 % в Европе), но реже нейтропения (31,3 % против 29,3 и 1,7 % соответственно) [37]. Наиболее часто же среди всех пациентов встречались, как и ожидалось, гематологические нежелательные явления III–IV степени тяжести: нейтропения (38 % против 0 % в группе плацебо), фебрильная нейтропения (4 % против 0 %), анемия (18 % против 3 %) и тромбоцитопения (5 % против <1 %); среди негематологических осложнений – диарея (3 % против <1 %), тошнота (2 % против 1 %), рвота (2 % против <1 %). Медиана времени до надира (максимального падения) на 1 курсе составила 28 (17–31) дней для нейтропении III–IV степени тяжести, 22 (9–39) дня для анемии III–IV степени, 18 (9–33) дней для тромбоцитопении III–IV степени. Если взять весь период лечения, то медиана времени до надира для нейтропении составила 63 (17–446) дня, для анемии – 69 (9–442) дней, для тромбоцитопении – 92 (9–338) дня [38]. Анализ динамики функционального статуса пациентов по шкале ECOG и нежелательных явлений позволил прийти к заключению, что проведение терапии препаратом FTD/ТPI не влияет на данные параметры в сравнении с плацебо [39]. А при анализе выживаемости без симптомов болезни или осложнений применение FTD/ТPI значимо выигрывало у плацебо (5,48 мес против 3,98 мес) [40]. Однако у предпочтенной популяции пациентов на момент начала терапии FTD/ТPI в рутинной клинической практике качество жизни может быть уже снижено независимо от функционального статуса (ECOG 0/1) [41]. И даже в таких условиях само лечение FTD/ТPI в обычной клинической практике не ухудшало качество жизни пациентов – оно поддерживалось на уровне, соответствующем таковому на момент начала терапии, за исключением потери аппетита среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет

и в группе пациентов со статусом ECOG 0 к 5-му курсу терапии [42].

Еще одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование III фазы TERRA проведено отдельно на азиатской популяции пациентов с аналогичными критериями включения. Основным отличием от исследования RECURSE было то, что разрешалось включать пациентов, даже если они ранее не получали таргетных препаратов (анти-VEGF или анти-EGFR). В исследование было набрано 406 больных, и только 46 % из них получили анти-VEGF или анти-EGFR таргетную терапию. Применение FTD/ТPI значимо снизило риск смерти в сравнении с плацебо (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,62–0,99; $p = 0,035$), при этом медиана общей выживаемости составила 7,8 мес (95 % ДИ 7,1–8,8) в группе FTD/ТPI и 7,1 мес (95 % ДИ 5,9–8,2) в группе плацебо. Аналогично улучшились и показатели выживаемости без прогрессирования: 2 мес (95 % ДИ 1,9–2,8) против 1,8 мес (95 % ДИ 1,9–2,2) соответственно (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,34–0,54; $p = 0,001$). Частота объективных эффектов в группе FTD/ТPI составила 1,1 %, а контроль болезни – 44,1 % против 14,6 % в группе плацебо ($p = 0,001$). В группе исследуемой терапии среднее число курсов составило 3,5; редукция дозы зарегистрирована у 8,5 % пациентов, отсрочка начала очередного курса на 4 и более дней – у 33,2 %. Прекращение лечения в связи с токсичностью отмечено у 10 % пациентов в группе FTD/ТPI и у 9,6 % в группе плацебо, а частота развития нежелательных явлений составила 90 и 51,9 % соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений не различалась между исследуемым препаратом и плацебо (23,2 % против 23,7 %). Среди осложнений III–IV степени тяжести лидировали нейтропения (33,2 %) и анемия (17,7 %) [43].

После регистрации препарата для применения в клинической практике в мире в большом числе стран были инициированы программы раннего доступа и постмаркетинговые исследования. Результаты этих работ приведены в таблице. Все они показывают схожие данные. В качестве примера приведем результаты нескольких из них из разных регионов планеты.

Так, в США в программе расширенного доступа к FTD/ТPI приняло участие 549 пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которым проведено 2 и более линий системной терапии. Медиана времени до прекращения лечения составила 2,7 мес (95 % ДИ 2,5–2,8) и не зависела от возраста больных. Только у 4 % пациентов лечение было прекращено в связи с токсичностью. При этом данный показатель среди пожилых пациентов (≥ 65 лет) также не был высоким и составил 2,9 %. Медиана длительности терапии составила 9,7 (0–61) нед и не различалась в зависимости от возраста. Во всей группе пациентов частота нежелательных явлений составила 76 % (в группе ≥ 65 лет – 76,1 %), из них III–IV степени тяжести – 43 %,

Оригинальное исследование

Результаты пострегистрационных и наблюдательных исследований, включавших более 40 пациентов
Results of post-registration and observational studies that included more than 40 patients

Исследование Study	Число пациентов Number of patients	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	Нежелательные явления (все), % Adverse events (all), %	Нежелательные явления III–IV степени тяжести, % Grade III–IV adverse events, %
T. Iveson et al. [44]	194	1,8	–	55,0	–
R.J. Mayer et al. [45]	549	2,7 (мПТ) 2.7 (mDT)	–	76,0	43,0
S. Kasper et al. [46]	226	–	–	45,5	–
H.H. Samawi et al. [47]	717	2,5	–	–	–
M. Kimura et al. [48]	84	–	6,2 (≥75 лет) 5,5 (<75 лет) 6.2 (≥75 years) 5.5 (<75 years)	96,6	–
J.J. M. Kwakman et al. [50]	136	2,1	5,4	76,0	44,0
C. Cremolini et al. [51]	341	2,4	6,2	–	47,0
A.F.F. Montes et al. [54]	160	2,75	7,64	–	–
C. Carriles et al. [55]	84	2,62	8,3	95,2	45,2
M. Unselde et al. [56]	49	2,8	15,9	–	–
V. Sforza et al. [57]	43	2,8	6,6	–	–
T. Masuishi et al. [58]	50	2,1	6,5	–	–
D. Kotani et al. [59]	55	2,0	5,3	–	–
T. Moriwaki et al. [60]	327	2,1	7,4	–	39
S. Arita et al. [61]	43	2,5	7,6	–	–
C. O'Brien et al. [62]	78	–	6,6	–	–
C. Coutzac et al. [63]	178	2,4	6,6	–	–
C. Stavraka et al. [64]	236	3,3	7,6	–	–
A.K. Patel et al. [65]	126	2,9	–	–	–
P. Grell et al. [66]	160	3,2	10,2	–	–
T. Kawakami et al. [67]	1770	2,7 (мВДНЛ) 2.7 (mTTF)	8,1	–	–
A. Falcone et al.	462	2,8	–	–	–

Примечание. мПТ – медиана продолжительности терапии, мВДНЛ – медиана времени до неудачи лечения.
Note. mDT – median duration of therapy; mTTF – median time to treatment failure.

в группе пожилых – 75,6 и 44,2 % соответственно. Нежелательные явления не отличались ни по частоте, ни по спектру токсических реакций от таковых у пациентов моложе 65 лет [45].

В Германии удалось включить в наблюдательное исследование 226 пациентов из 118 клиник. Токсичность лечения FTD/ТPI отмечена у 45,5 % пациентов, в результате чего терапия была прекращена у 9,2 %. Авторы отмечают, что среди 12 пациентов со статусом ECOG ≥ 2 у 3 пациентов лечение было прекращено

в связи с осложнениями. Среднее число курсов лечения составило 2,5. В отличие от исследования RECURSE, в Германии реже описывались гематологические нежелательные явления: нейтропения – у 7,5 % пациентов, анемия – у 5,9 %. Данных по выживаемости авторам не удалось собрать [46].

Одно из наиболее крупных наблюдательных исследований было проведено в Канаде и включило данные 717 больных химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки. Медиана длительности терапии

составила 77 дней (IQR 43–106 дней). Медиана стартовой дозы составила 60 мг/м²/сут. Лечение было прекращено в связи с токсичностью у 4,4 % пациентов; у 28 % в процессе терапии была дополнительно снижена доза, начало курса откладывалось у 17 % пациентов [47].

М. Kimura и соавт. ретроспективно провели анализ результатов лечения FTD/TP1 84 больных метастатическим раком толстой кишки. Особенностью популяции пациентов был их средний возраст – 76 лет. Медианы общей выживаемости в группе старше 75 лет и моложе статистически значимо не различались (187 (60–670) и 164 (37–805) дня; $p = 0,089$). Нежелательные явления, явившиеся причиной прекращения лечения, развились у 10,1 % пациентов. Побочные явления зарегистрированы у 96,6 %, преимущественно нейтропения [48]. Возможным объяснением данных находок может являться сниженная функция почек у лиц старшей возрастной группы. Ранее F. Yasue и соавт. показали, что при клиренсе креатинина $\leq 57,1$ мл/мин нейтропения III–IV степени тяжести на фоне терапии FTD/TP1 встречается чаще [49].

В Нидерландах 136 пациентам был назначен FTD/TP1, при этом у 12,9 % отмечался статус ECOG 2. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,1 мес (95 % ДИ 1,8–2,3), общей выживаемости – 5,4 мес (95 % ДИ 4,0–6,9). Среди пациентов со статусом ECOG 2 медиана общей выживаемости составила 3,2 мес. Наиболее частыми осложнениями III–IV степени тяжести явились нейтропения (44 %), анемия (7,5 %), астения (7,5 %). Среди прогностических факторов, негативно влияющих на общую выживаемость, исследователи отметили статус ECOG 2, мутацию в гене *KRAS*, лейкоцитоз, повышенные уровни лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы [50].

Опыт применения препарата FTD/TP1 в Италии был компилирован в работе С. Cremolini и соавт. и включил данные 241 пациента. Авторы получили сравнимые с другими исследованиями показатели медианы выживаемости без прогрессирования (2,4 мес) и общей выживаемости (6,2 мес). При этом 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 19 %. Функциональный статус ECOG 0, уровень лактатдегидрогеназы в пределах нормы, время с момента диагностирования метастатической болезни >18 мес являлись факторами благоприятного прогноза в отношении отсутствия прогрессирования в течение 6 мес. В среднем было проведено 2 курса терапии (1–14). Только в 3 % случаев лечение было прекращено в связи с осложнениями. У 40 % пациентов лечение было отложено в связи с нежелательными явлениями хотя бы на 1 из курсов; редукция дозы проведена у 18 % больных. У 47 % развились токсические реакции III–IV степени (нейтропения – у 46 %, анемия – у 10 %, слабость – у 9 %) [51]. Аналогичные данные по переносимости были озвучены и для популяции из 538 больных в Испании, при этом 56 % па-

циентов завершили 3–4 курса лечения [52]. В расширенной программе доступа к препарату FTD/TP1, которая включала наряду с Европой страны Южной Америки и Австралию, среди 879 пациентов 83 % больных проведено 2 курса, и 20,9 % – 3–4 курса терапии [53].

Таким образом, накоплен большой мировой опыт по применению препарата FTD/TP1 при метастатическом раке толстой кишки, доказывающий переносимость лечения и схожую эффективность монотерапии вне зависимости от региона.

В качестве перехода к следующему разделу обзора по возможности комбинирования FTD/TP1 с другими противоопухолевыми препаратами можем привести результаты метаанализа исследований, посвященных изучению кардиотоксичности FTD/TP1. В данной работе было изучено 869 публикаций и показано отсутствие увеличения риска инфаркта миокарда (отношение шансов (ОШ) 1,97; 95 % ДИ 0,22–17,89), артериальной гипертензии (ОШ 0,73; 95 % ДИ 0,37–1,44), аритмий (ОШ 1,51; 95 % ДИ 0,30–7,56), остановки сердца (ОШ 0,83; 95 % ДИ 0,11–6,32) или синкопального состояния (ОШ 1,50; 95 % ДИ 0,06–37,14) в сравнении с плацебо [69]. Данный факт является еще одним положением, по которому данный препарат отличается от фторпиримидинов и в связи с этим интересен в плане замены последних в комбинациях при развитии кардиотоксичности.

Применение FTD/TP1 в комбинациях с другими препаратами

Одним из наиболее часто применяемых в комбинациях таргетных препаратов при раке толстой кишки является бевацизумаб. По данным предклинических экспериментов, комбинация FTD/TP1 с бевацизумабом продемонстрировала синергетический эффект на моделях рака толстой кишки [70]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования I/II фазы C-TASK FORCE по применению данной комбинации у пациентов с химиорефрактерным колоректальным раком: был достигнут показатель 16-недельной выживаемости без прогрессирования на уровне 42,9 %. При этом наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были нейтропения (72 %), лейкопения (44 %), анемия (16 %) и тромбоцитопения (12 %). Дозы препаратов, рекомендованных для последующего исследования, были стандартными: бевацизумаб 5 мг/м² внутривенно капельно 1 день 1 раз в 2 нед, FTD/TP1 35 мг/м² 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 28 дней [71].

Ретроспективное сравнение эффективности комбинации FTD/TP1 и бевацизумаба и монотерапии FTD/TP1 было в пользу режима с препаратом моноклональных антител: медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,7 мес против 2,2 мес (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,48–0,99), а общей выживаемости – 8,6 мес

против 8 мес (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,48–1,14). Однако частота объективных эффектов не различалась (5 % против 1,5 % соответственно) [72]. Аналогичные данные в пользу применения комбинации были получены и еще в нескольких работах [73–75], в том числе и у пациентов старше 70 лет, среди которых контроль болезни был достигнут у 86,5 % [76].

Полученные находки позволили инициировать сравнительное рандомизированное исследование II фазы по сравнению FTD/ТPI с бевацизумабом и без него в 3-й и последующих линиях лечения. Авторы работы из Дании включили 93 пациента. Модификация дозы FTD/ТPI потребовалась 12 % больных в группе монотерапии и 37 % в группе комбинации. Основной причиной редукции дозы явилась гематологическая токсичность. При этом частота серьезных нежелательных явлений в сравниваемых группах не различалась и составила 45 % при монотерапии и 41 % в группе с 2 препаратами. Отсрочка начала хотя бы 1 курса лечения была зарегистрирована у 11 % пациентов в группе монотерапии и в 13 % случаев в группе бевацизумаба. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе монотерапии составила 2,6 мес против 4,6 мес в группе комбинации (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,29–0,72; $p = 0,001$), а общей выживаемости – 6,7 мес против 9,4 мес соответственно (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,32–0,94; $p = 0,028$) [77].

Части пациентов в 1-й линии невозможно назначить оксалиплатин или иринотекан в полной дозе, и им в большинстве случаев проводится терапия комбинацией капецитабина и бевацизумаба. В связи с этим было проведено рандомизированное несравнительное исследование II фазы TASC01 по оценке эффективности и переносимости данного стандартного режима и схемы FTD/ТPI с бевацизумабом в описанной сложной популяции пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе капецитабина составила 7,8 мес, а в группе FTD/ТPI – 9,2 мес. Среди осложнений III–IV степени в группе FTD/ТPI преобладали нейтропения (46,8 % против 5,2 %), анемия (10,4 % против 0 %), артериальная гипертензия (13 % против 1,3 %), тогда как в группе с капецитабином – ладонно-подошвенный синдром (11,8 % против 0 %) и диарея (7,9 % против 1,3 %) [78]. При этом, несмотря на различия в частоте нежелательных явлений, качество жизни пациентов по шкале общего здоровья значимо не различалось между сравниваемыми режимами. Не отмечено значимых различий и по большинству отдельных шкал между FTD/ТPI и капецитабином, за исключением потери волос, нарушения вкуса и тревожности (в пользу капецитабина) и состояния кожных покровов и сухости во рту (в пользу FTD/ТPI) [79]. В настоящее время ведется набор в исследование TASC06 – рандомизированное исследование III фазы по сравнению режимов капецитабина и бевацизумаба и FTD/ТPI и бевацизумаба

в 1-й линии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которым невозможно назначить полные дозы оксалиплатина и иринотекана [80]. Но уже сейчас для химиорефрактерных больных есть данные о преимуществах комбинации FTD/ТPI и бевацизумаба.

Как и с бевацизумабом, комбинация FTD/ТPI с препаратом анти-EGFR антител (панитумумабом) показала синергетический противоопухолевый эффект на предклинических моделях рака толстой кишки [81]. А уже в клиническом исследовании I/II фазы комбинации панитумумаба и FTD/ТPI на выборке из 56 пациентов с химиорефрактерным метастатическим колоректальным раком с диким типом генов *RAS*, не получавших анти-EGFR антитела (APOLLON), была доказана возможность применять стандартные дозы обоих препаратов. При этом достигнут клинически значимый показатель 6-месячной выживаемости без прогрессирования в 33,3 % при медиане данного критерия эффективности в 6,5 мес. Частота объективных эффектов составила 37 %, контроль болезни достигнут у 81,4 % пациентов. Как и в других работах, среди осложнений III–IV степени тяжести регистрировались нейтропения (47,3 %), фебрильная нейтропения (10,9 %), стоматит (9,1 %), акнеформная сыпь (9,1 %), слабость (3,6 %), гипомагниемия (3,6 %) [82]. В настоящее время проходит клиническое исследование II фазы по применению комбинации FTD/ТPI и цетуксимаба у пациентов с химиорефрактерным раком толстой кишки.

Еще одним ингибитором EGFR, только уже тирозинкиназным, является препарат эрлотиниб. Хотя на клеточных линиях рака толстой кишки и показан синергетический эффект FTD/ТPI и эрлотиниба даже при наличии мутации в гене *KRAS*, данная активность комбинации была отмечена только при гиперэкспрессии EGFR на опухолевых клетках [83]. Возможно, поэтому не зарегистрировано ни одного клинического исследования данной комбинации.

Была изученная переносимость и предварительная эффективность комбинации FTD/ТPI и регорафениба в исследовании I фазы REMETU. Авторы отметили, что режим переносим при применении регорафениба в дозе 120 мг/сут в 2–22-й дни, а FTD/ТPI в дозе 25 мг/м² 2 раза в 1–5-й и 8–12-й дни 1 раз в 28 дней. При этом все случаи дозолимитирующей токсичности были ограничены артериальной гипертензией. Объективных эффектов не было зарегистрировано, но контроль болезни достигнут у 58,3 % пациентов, что несколько выше данных регистрационных исследований для монотерапии обоими препаратами [84]. Комбинация с другим мультитаргетным тирозинкиназным ингибитором нинтеданибом, показав противоопухолевую активность на ксенографтных моделях рака толстой кишки [85], в I фазе клинических исследований продемонстрировала приемлемую токсичность (нейтропения III–IV степени у 67 % пациентов,

анемия III–IV степени у 33 %, повышение уровня трансаминаз печени у 22 % пациентов) при применении стандартной дозы FTD/TPI и 150–200 мг нинтеданиба 2 раза в день ежедневно. Контроль болезни был достигнут у всех включенных в исследование пациентов, а уменьшение в размерах опухоли зарегистрировано у 89 % [86]. В настоящее время продолжается 2-я часть данной работы.

О. Н. Temmink и соавт. показали на клеточных линиях рака толстой кишки, что FTD потенцирует образование оксалиплатин-индуцированных аддуктов к цепи ДНК, что усиливает цитотоксическое действие оксалиплатина [87]. Настораживала потенциальная возможность усиления гематологической токсичности при применении данной комбинации у людей. С целью минимизации данной токсичности в исследовании I фазы изучалась комбинация FTD/TPI в режиме приема 2 раза в день в течение 5 дней с последующим 9-дневным перерывом в комбинации с оксалиплатином в режиме введения 1 раз в 2 нед на различных дозовых когортах. Исследователи определили максимально переносимые дозы препаратов в комбинации: для оксалиплатина – 85 мг/м² в день, а для FTD/TPI – 35 мг/м² 2 раза в день. Дозолимитирующая токсичность практически всегда проявлялась фебрильной нейтропенией (у 3 из 24 пациентов), а нежелательные явления любой степени тяжести, связанные с исследуемой терапией, были выявлены у 93 % пациентов. Применение данной комбинации позволило достичь в 1 (7,1 %) случае объективного эффекта и еще в 7 (50 %) – стабилизации заболевания среди 14 пациентов, у которых возможно было оценить эффективность [88].

Предшествующая обработка клеточных линий рака толстой кишки FTD увеличивала цитотоксичность метаболита иринотекана SN38 [89]. Эти находки подтвердились и на ксенографтных моделях колоректальной аденокарциномы [90]. Изучение переносимости комбинации иринотекана и препарата FTD/TPI на японской популяции из 10 пациентов в рамках I фазы исследования определило следующий дозовый режим, рекомендуемый для дальнейших исследований: иринотекан 150 мг/м² 1 раз в 2 нед, FTD/TPI 25 мг/м² 2 раза в день в 1–5-й дни 1 раз в 2 нед. У всех пациентов зарегистрирована токсичность III–IV степени преимущественного гематологического профиля. В то же время у 2 (22 %) пациентов отмечен объективный эффект, а контроль болезни – у 55,6 % [91]. В исследовании на популяции 50 пациентов с опухолями органов желудочно-кишечного тракта в США изучили переносимость режима иринотекана, FTD/TPI и бевацизумаба. В расширенной фазе исследования, в которую включали больных только раком толстой кишки (60 % пациентов проведено ≥4 линий терапии) и оценивали максимально переносимый дозовый режим (иринотекан 180 мг/м² 1 день, FTD/TPI 25 мг/м² 2 раза в день в 1–5-й дни, бевацизумаб 5 мг/кг 1 день 1 раз в 2 нед),

у 83 % пациентов отмечены осложнения III–IV степени тяжести, преимущественно нейтропения, лейкопения, диарея. При этом у 12 % больных зарегистрирован объективный эффект, а еще у 67 % – стабилизация, которая длилась >4 мес; медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,9 мес [92].

Комбинация FTD/TPI с доцетакселом хоть изучалась и показала противоопухолевую активность на клеточных линиях рака толстой кишки человека [93], однако в клинических исследованиях изучается при раке желудка, и мы на ней в этом обзоре останавливаться не будем, но можем коснуться результатов исследования комбинации FTD/TPI и радиоэмболизации микросферами с изотопом ⁹⁰Y у пациентов с химиорефрактерными метастазами рака толстой кишки в печени. В данное исследование было включено 14 больных. Авторы показали безопасность применения стандартной дозы FTD/TPI в процессе эмболизации. Среди серьезных нежелательных явлений отмечены нейтропения (44 %), анемия (23 %) и тромбоцитопения (8 %). Контроль болезни по очагам в печени был достигнут у 100 % пациентов [94]. Учитывая полученные данные о возможности применения FTD/TPI с радиотерапией, инициировано исследование по применению FTD/TPI в качестве компонента химиолучевой терапии при местно-распространенном раке прямой кишки [95].

Комбинации FTD/TPI с ингибиторами иммунных контрольных точек также были изучены, тем более что иммунотерапия у большинства больных метастатическим раком толстой кишки (с микросателлитно-стабильным фенотипом) оказалась неэффективной. И, как и для большинства аналогичных комбинаций, в исследованиях *in vivo* на моделях колоректальной аденокарциномы отмечены выраженное торможение роста образования и увеличение степени инфильтрации опухоли CD8⁺-лимфоцитами, а количество CD4⁺-лимфоцитов снижалось [96]. Особенно данный синергетический эффект наблюдался при добавлении к комбинации оксалиплатина [97]. Это послужило предпосылкой к проведению клинического исследования II фазы по изучению эффективности комбинации FTD/TPI и ниволумаба у больных метастатическим микросателлитно-стабильным раком толстой кишки, которым проведено не менее 2 линий терапии. Результаты исследования считались бы положительными, если б у 2 из 15 пациентов был зарегистрирован объективный эффект. На 1-м этапе авторы работы показали возможность безопасного применения стандартных доз обоих препаратов в схеме, без новых сигналов о переносимости лечения. Однако ни у одного из включенных пациентов не был достигнут объективный эффект, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,8 мес [98]. В исследование R. Bordonago и соавт. включали пациентов при прогрессировании после 1-й линии терапии и проводили лечение по схеме FTD/TPI с оксалиплатином, но

в 1-й группе добавляли бевацизумаб, а во 2-й — ниволумаб. Частота объективных эффектов в 1-й и 2-й группе составила 13 и 8 %, а частота контроля болезни — 91 и 67 % соответственно, в связи с чем набор пациентов в когорту пациентов с ниволумабом был досрочно прекращен. Медианы продолжительности жизни не различались и составили 6,9 и 6,5 мес соответственно [99]. Полученные результаты в очередной раз подтвердили неэффективность применения иммунотерапии при опухолях толстой кишки с микросателлитно-стабильным фенотипом.

И если вопрос по комбинациям препарата FTD/TPI с другими противоопухолевыми средствами приближается к клинической практике, то данные по предикторам и факторам прогноза при применении FTD/TPI пока ограничены научной литературой.

Предикторы эффективности и прогноза

Наиболее часто в качестве предиктора эффективности препарата FTD/TPI выступает развитие нейтропении III–IV степени тяжести на ранних этапах лечения. В 3 нерандомизированных исследованиях показана данная зависимость [54, 100, 101]. В исследовании RECORSE также была отмечена ассоциация между ранним развитием нейтропении III–IV степени тяжести и улучшением показателей общей выживаемости: 16,4 мес против 9,7 мес при нейтропении I степени тяжести [102]. Причина такой взаимосвязи до конца не известна; возможно, это связано с ранней редукцией дозы препарата и проведением большего числа курсов терапии. И пока также непонятно, как это имплементировать в клиническую практику.

В качестве прогностических факторов в исследовании RECORSE также выделены время с момента выявления метастазов в органах, функциональный статус пациентов и число органов с метастазами [35]. Выделенные на основании данного анализа прогностические группы хорошего (индолентное течение болезни и небольшая распространенность) и неблагоприятного прогноза показали значимые различия в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости независимо от возраста пациента, статуса по шкале ECOG, мутационных характеристик опухоли и наличия метастазов в печени. Отсутствие метастазов в печени явилось наиболее значимым благоприятным фактором в процессе терапии FTD/TPI: медианы общей выживаемости составили 16,4 мес против 7,6 мес соответственно [103]. В исследовании А. Танака и соавт. получены перекликающиеся с исследованием RECORSE результаты: низкий функциональный статус, время с момента диагностирования метастатической болезни ≤ 18 мес, предшествующая линии химиотерапии с длительностью периода без прогрессирования ≥ 2 мес — все эти признаки были ассоциированы с минимальными показателями выживаемости в процессе терапии FTD/TPI [104].

А.Ф. Montes и соавт. не подтвердили полученные результаты в 2 предыдущих работах. Исследователи также разделили 160 пациентов, которым проводилась терапия FTD/TPI, на группу хорошего прогноза (1–2 органа, пораженные метастазами, и время с момента выявления метастазов до начала лечения FTD/TPI > 18 мес) и группу неблагоприятного прогноза. Пациенты группы неблагоприятного прогноза были моложе, среди них чаще отмечалось поражение метастазами печени и реже выполнялось удаление первичной опухоли в анамнезе; по другим признакам, в том числе и по статусу по шкале ECOG, группы не различались. Несмотря на это, медиана выживаемости без прогрессирования в группе неблагоприятного прогноза не отличалась от таковой в группе хорошего прогноза (2,33 мес против 2,64 мес, $p = 0,311$), а медиана общей выживаемости составила 6,75 и 8,23 мес соответственно [105].

В некоторых исследованиях в качестве негативных прогностических факторов в отношении выживаемости во время приема FTD/TPI указываются, наряду с функциональным статусом, мутационный статус гена *KRAS*, лейкоцитоз, повышенные уровни лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы [50], в других — высокое значение маркеров воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарного, тромбоцитарно-лимфоцитарного и лимфоцитарно-моноцитарного отношения), в том числе и при применении комбинации FTD/TPI с бевацизумабом [106, 107].

Перечисленные факторы лишь определяли прогноз и не являлись предикторами эффективности терапии, так как ассоциируются с короткой продолжительностью жизни не только для FTD/TPI, но и регорафениба. Так, к примеру, в исследовании Т. Masuishi и соавт. риск ранней смерти пациента (в течение 12 нед) в группе больных, которым проводилась терапия регорафенибом или FTD/TPI, был выше при низком уровне альбумина (ОР 2,31; $p < 0,0001$) на момент начала терапии, высоком уровне С-реактивного белка (ОР 2,31; $p < 0,0001$), периоде с момента диагностирования метастазов < 18 мес (ОР 1,77; $p = 0,002$), низком функциональном статусе по шкале ECOG (1–2) (ОР 1,77; $p = 0,0074$). Авторы пришли к выводу, что если есть все перечисленные признаки у пациента, то ему не следует назначать противоопухолевую терапию перечисленными препаратами [108].

Таким образом, трудно рекомендовать к рутинному применению клинические предикторы эффективности препарата FTD/TPI, однако можно руководствоваться в своей повседневной практике общеклиническими факторами неблагоприятного прогноза и короткой продолжительности жизни.

Сравнение FTD/TPI и регорафениба при раке толстой кишки

Учитывая наличие 2 терапевтических опций по сходным показаниям (FTD/TPI и регорафениба),

перед клиницистами всегда стоит вопрос, что эффективнее и менее токсично и что лучше применять на 1-м этапе.

В проспективном нерандомизированном исследовании AGEO проведен анализ результатов лечения 237 больных химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки, 75 % из которых принимали FTD/TPI, а 25 % – регорафениб. Среднее число предшествующих линий терапии составило 2,5 (1–7), у 77 % пациентов был статус ECOG 0–1. Пациенты, которым назначался FTD/TPI, были значимо старше (68 лет против 63 лет), с большим числом органов, пораженных метастазами (>3 пораженных органов – у 44 и 30 %). Снижение дозы в связи с токсичностью выполнено у 44 % пациентов в группе регорафениба и 27 % пациентов в группе FTD/TPI ($p = 0,008$). При этом медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не различались между FTD/TPI и тирозинкиназным ингибитором: 2,4 мес против 2,2 мес и 6,6 мес против 6,2 мес соответственно. После выделения из данной базы 46 пар пациентов со сходным числом органов с метастазами и состоянием первичной опухоли в группе FTD/TPI была отмечена более длительная медиана выживаемости без прогрессирования – 2,8 мес против 2 мес при применении регорафениба ($p = 0,048$), но медианы общей выживаемости статистически значимо между препаратами не различались (9,5 мес против 6,8 мес, $p = 0,17$) [63].

Провести градацию между тем, какой препарат назначать пациенту, а какой нет, практически невозможно. Об этом свидетельствуют результаты метаанализа 8 исследований по сравнению эффективности и переносимости регорафениба, фрекьюнтиниба, нинтеданиба и FTD/TPI в 3-й линии терапии метастатического рака толстой кишки. Авторы метаанализа показали, что применение регорафениба ассоциировано с улучшением общей выживаемости в сравнении с нинтеданибом (ОР 0,66; 96 % ДИ 0,45–0,95; $p = 0,02$), но не с фрекьюнтинибом (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,67–1,52; $p = 0,94$) и с FTD/TPI (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,68–1,38; $p = 0,88$). Анализ безопасности показал, что относительный риск нежелательных явлений был ниже при применении регорафениба в сравнении с фрекьюнтинибом, и был схожим в сравнении с нинтеданибом и FTD/TPI [109].

Ретроспективное сравнение выборок пациентов, которым проводилась терапия регорафенибом или FTD/TPI, при уравнивании сравниваемых групп по прогностическим факторам в исследовании REGOTAS также не выявило преимуществ в показателях выживаемости в пользу одного или другого препарата. Медиана общей выживаемости в группе регорафениба составила 7,9 мес против 7,4 мес в группе FTD/TPI. Только в подгрупповом анализе в зависимости от возраста были выявлены статистически незначимые преимущества для регорафениба среди пациентов моложе

65 лет (ОР 1,29; 95 % ДИ 0,98–1,69), а для FTD/TPI – в группе больных в возрасте 65 лет и старше (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,59–1,03). Несмотря на то, что прекращение лечения в связи с нежелательными явлениями встречалось чаще в группе регорафениба, время до ухудшения функционального статуса ECOG ≥ 2 не различалось между препаратами. Интересно, что доля пациентов, которые после регорафениба или FTD/TPI получили последующие линии терапии, была выше, чем в регистрационных исследованиях: 65 % против 25 % в исследовании CORRECT и 50 % против 42 % в исследовании RECURSE соответственно [60]. Аналогичные данные были получены и в других ретроспективных исследованиях [58, 65]. В то же время приверженность лечению в реальной клинической практике (анализ данных 1630 пациентов, принимавших FTD/TPI, и 1425 пациентов, получавших регорафениб) была выше в группе FTD/TPI [110], да и отсутствие модификации дозы препарата отмечалось чаще при применении FTD/TPI (84 % против 64,1 %, $p < 0,001$) [65].

Также можно привести результаты интересного, пусть и ретроспективного, исследования K. Chida и соавт. Исследователи сравнили показатели общей выживаемости химиорефрактерных пациентов, которым проводилась терапия в период с 2008 по 2011 г. (группа А) и в период 2012–2016 гг. (группа В), когда стали доступны регорафениб и FTD/TPI в Японии. Всего было включено 590 больных. В группе В 16,1 % пациентов получали регорафениб и 59,9 % – FTD/TPI. И если общая выживаемость с момента начала терапии регорафенибом или FTD/TPI была выше в группе В в сравнении с общей выживаемостью с момента констатации химиорефрактерного статуса у пациентов группы А (6,6 мес против 4,8 мес, $p = 0,001$), то медианы общей выживаемости с момента начала 1-й линии между сравниваемыми группами не различались (27,3 мес против 28,5 мес, $p = 0,516$). При этом если пациент получал и регорафениб, и FTD/TPI, то выигрыш в общей выживаемости с момента начала химиорефрактерного состояния был максимальным (11,3 мес против 3,1 мес, ОР 0,42, $p < 0,001$) [111]. Аналогичные данные по постепенному снижению риска смерти в процессе появления новых препаратов, сначала анти-VEGF и анти-EGFR в сравнении с периодом применения только химиотерапии (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,68–0,98; $p = 0,0309$), а затем и регорафениба и FTD/TPI в сравнении с периодом применения химиотерапии и моноклональных антител (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,77–0,99; $p = 0,0356$) были получены и в исследовании T. Kawakami и соавт. [112]. Таким образом, мы пришли к старому постулату о том, что для достижения максимальной продолжительности жизни больной метастатическим раком толстой кишки должен получить все зарегистрированные при его заболевании противоопухолевые препараты. В то же время длительный период с момента диагностирования отдаленных

метастазов может отражать течение болезни, т. е. медленную скорость роста опухоли, что является некоторым сигналом о возможности с большей вероятностью достичь контроля болезни на фоне применения препарата FTD/ТPI в сравнении с регорафенибом [113]. Однако данное утверждение следует проспективно валидировать.

Была попытка найти и молекулярно-генетические маркеры эффективности FTD/ТPI и регорафениба. Так, W. Zhang и соавт., отобрав плазму крови у 2 групп пациентов, которым проводилась терапия только FTD/ТPI или регорафенибом, изучили ассоциацию с эффективностью лечения наличия полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме FTD (*TK-1*, *hENT-1*). При многофакторном анализе наличие полиморфизмов гена *hENT-1* rs760370 и rs9394992 в группе FTD/ТPI значимо ассоциировалось с улучшением показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В группе с регорафенибом данной взаимосвязи не наблюдалось [114]. С другой стороны, при анализе индивидуальных данных пациентов из 2 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований высокая экспрессия тимидинкиназы 1 (способствует инкорпорации FTD в ДНК) в опухоли была ассоциирована с улучшением общей выживаемости при применении FTD/ТPI (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,46–0,93; $p = 0,18$), при низкой же экспрессии выигрыш в выживаемости в сравнении с плацебо был ниже (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,63–1,23; $p = 0,45$) [115].

Отдельно было изучено и влияние на показатели выживаемости наличия полиморфизмов генов системы гомологичной рекомбинации (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *XRCC3*, *FANCD2*, *H2AX*, *RAD51*), которая принимает участие в процессах репарации повреждений, связанных с инкорпорацией трифосфата-FTD в ДНК. Наличие полиморфизмов генов *ATM* rs609429 и *XRCC3* rs861539 имело значимое предикторное и прогностическое значение при назначении FTD/ТPI, но не регорафениба [116]. Изучение же динамики цитокинов в процессе лечения FTD/ТPI или регорафенибом в плазме крови выявило, что снижение уровня EREG было ассоциировано с увеличением выживаемости без прогрессирования в группе FTD/ТPI [117]. В предклинических экспериментах на клеточных линиях с различной чувствительностью к FTD была выявлена зависимость FTD-опосредованной цитотоксичности от наличия экспрессии микро-РНК Let-7b [118]. Однако все данные находки не были апробированы в проспективных рандомизированных исследованиях и не вошли в клиническую практику.

Таким образом, при отсутствии предикторов выбора терапии FTD/ТPI и регорафениба при условии их непосредственной схожей эффективности можно поставить вопрос о возможном значении последовательности назначения препаратов, если доступны оба. Пока большинство исследований по сравнению вы-

живаемости при различных последовательностях назначения регорафениба и FTD/ТPI носят ретроспективный характер и включают небольшое число больных. Из ретроспективных работ наибольшей по выборке является исследование M. Unseld и соавт., в котором авторы собрали информацию по результатам лечения 68 пациентов с применением регорафениба перед FTD/ТPI и 17 больных с обратной последовательностью. Исследователи отметили лишь тенденцию большей выживаемости без прогрессирования при назначении FTD/ТPI после регорафениба (3,1 мес против 2,8 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,33–1,15; $p = 0,12$). В то же время медиана общей выживаемости была выше именно в группе предлеченных регорафенибом пациентов: 17,7 мес против 8,1 мес, без указания статистической значимости различий [56]. И если полученные тенденции отмечены и в работах T. Sueda и соавт. [119] и S. Arita и соавт. [61], что также подтверждалось и предклинической работой [120], то в исследовании T. Masuishi и соавт. различий в общей выживаемости между сравниваемыми последовательностями (19 пациентов – регорафениб – FTD/ТPI и 14 пациентов – FTD/ТPI – регорафениб) не обнаружено: ОР 0,99; 95 % ДИ 0,41–2,48; $p = 0,99$ [58]. Не различались и медианы выживаемости без прогрессирования и в проспективном нерандомизированном исследовании PRECONNET между пациентами, которым проводилась терапия FTD/ТPI, в зависимости от предшествующего применения регорафениба – 2,7 мес в обеих группах; также как и медианы времени до ухудшения функционального статуса до ECOG ≥ 2 (8,5 мес при регорафенибе и 8,7 мес без него) и переносимость терапии FTD/ТPI [121]. В другом проспективном нерандомизированном исследовании AGEO, о котором говорилось выше, лишь у 24 % из всей популяции пациентов удалось оценить последовательность назначения FTD/ТPI и регорафениба. Медиана общей выживаемости при назначении на 1-м этапе FTD/ТPI, а затем регорафениба составила 10,7 мес против 9,8 мес при применении обратной последовательности. Да и при многофакторном анализе последовательность назначения данных препаратов не оказывала влияния на общую выживаемость [63].

Таким образом, до получения результатов проспективных сравнительных исследований по различным последовательностям назначения FTD/ТPI и регорафениба в плане отбора больных на первое назначение того или иного препарата можно исходить из равной эффективности обоих и ориентироваться лишь на спектр нежелательных явлений, свойственных для препаратов, и выбирать наиболее приемлемый в каждой клинической ситуации отдельно.

Заключение

Появление нового препарата в лечении больных метастатическим раком толстой кишки позволяет каждый раз прибавлять к общей выживаемости больных

дополнительные месяцы жизни. Новый противоопухолевый препарат FTD/ТР1 (TAS-102) показывает улучшение выживаемости при приемлемом уровне нежелательных явлений, представленных в основном гематологическими осложнениями, к которым химиотерапевты привыкли и знают, как с ними бороться. А возможность комбинации с бевацизумабом значи-

тельно расширяет потенциальные возможности препарата. После получения регистрации и в Российской Федерации препарат может быть рекомендован для включения в клинические рекомендации по лечению метастатического рака толстой кишки как в монорежиме, так, возможно, и в комбинации с бевацизумабом в 3-й и последующих линиях лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Chiang C.L., Choi H.C., Lam K.O. et al. Real-world treatment patterns and outcomes in refractory metastatic colorectal cancer. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2019;1–9.
- Emura T., Suzuki N., Fujioka A. et al. Potentiation of the antitumor activity of alpha, alpha, alpha-trifluorothymidine by the coadministration of an inhibitor of thymidine phosphorylase at a suitable molar ratio *in vivo*. *Int J Oncol* 2005;27:449–55.
- Dexter D.L., Wolberg W.H., Ansfield F.J. et al. The clinical pharmacology of 5-trifluoromethyl-20-deoxyuridine. *Cancer Res* 1972;32:247–53.
- Fukushima M., Suzuki N., Emura T. et al. Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 20-deoxyribonucleosides. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1227–36.
- Salonga D., Danenberg K.D., Johnson M. et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000;6:1322–7.
- Ansfield F.J., Ramirez G. Phase I and II studies of 20-deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine (NSC-75520). *Cancer Chemother Rep* 1971;55:205–8.
- Tanaka N., Sakamoto K., Okabe H. et al. Repeated oral dosing of TAS-102 confers high trifluridine incorporation into DNA and sustained antitumor activity in mouse models. *Oncol Rep* 2014;32:2319–26.
- Temmink O.H., Comijn E.M., Fukushima M., Peters G.J. Intracellular thymidylate synthase inhibition by trifluorothymidine in FM3A cells. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:1491–4.
- Santi D.V., Sakai T.T. Thymidylate synthetase. Model studies of inhibition by 5-trifluoromethyl-20-deoxyuridylic acid. *Biochemistry* 1971;10:3598–607.
- Eckstein J.W., Foster P.G., Finer-Moore J. et al. Mechanism-based inhibition of thymidylate synthase by 5-(trifluoromethyl)-20-deoxyuridine 50-monophosphate. *Biochemistry* 1994;33:15086–94.
- Reyes P., Heidelberger C. Fluorinated pyrimidines. XXVI. Mammalian thymidylate synthetase: its mechanism of action and inhibition by fluorinated nucleotides. *Mol Pharmacol* 1965;1:14–30.
- Oguchi K., Sakamoto K., Kazuno H. et al. TAS-102 treatment results in high trifluridine incorporation into DNA with pyrimidine metabolic pathway markedly up-regulated in cancer. *Eur J Cancer* 2014;50(Suppl 6):abstr.27.
- Suzuki N., Emura T., Fukushima M. Mode of action of trifluorothymidine (TFT) against DNA replication and repair enzymes. *Int J Oncol* 2011;39:263–70.
- Matsuoka K., Iimori M., Niimi S. et al. Trifluridine induces p53-dependent sustained G2 phase arrest with its massive misincorporation into DNA and few DNA strand breaks. *Mol Cancer Ther* 2015;14:1004–13. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0236.
- Emura T., Nakagawa F., Fujioka A. et al. An optimal dosing schedule for a novel combination antimetabolite, TAS-102, based on its intracellular metabolism and its incorporation into DNA. *Int J Mol Med* 2004;13:249–55.
- Matsuoka K., Kobunai T., Takechi T. Efficacy of trifluridine for 5-fluorouracil-resistant human gastric cancer cell lines and their mechanisms. *Cancer Res* 2014;74(Suppl 19):abstr.781.
- Bijnsdorp I.V., Peters G.J., Temmink O.H. et al. Differential activation of cell death and autophagy results in an increased cytotoxic potential for trifluorothymidine compared to 5-fluorouracil in colon cancer cells. *Int J Cancer* 2010;126:2457–68.
- Matsushita S., Nitanda T., Furukawa T. et al. The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. *Cancer Res* 1999;59:1911–6.
- Takao S., Akiyama S.I., Nakajo A. et al. Suppression of metastasis by thymidine phosphorylase inhibitor. *Cancer Res* 2000;60:5345–8.
- Heidelberger C., Dexter D.L., Wolberg W.H. Clinical pharmacology of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine (F3TDR). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1970:35.
- Yagoda A., Helson L., Krakoff I.H. et al. Phase I trials of F3TDR (trifluoromethyl-2'-deoxyuridine). 10th Int Cancer Congress, Houston 1970;793:490–1.
- Hong D.S., Abbruzzese J.L., Bogaard K. et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors. *Cancer* 2006;107:1383–90.
- Dwivedy S., Hoff P.M., Dumas P. et al. Safety and pharmacokinetics (PK) of an antitumor/antiangiogenic agent, TAS-102: a phase I study for patients (PTS) with solid tumors. *J Clin Oncol* 2001;20:abstr.386.
- Thomas M.B., Hoff P.M., Carter S. et al. A dose-finding, safety and pharmacokinetics study of TAS-102, an antitumor/antiangiogenic agent given orally on a once-daily schedule for five days every three weeks in patients with solid tumors. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002;43:abstr.2754.
- Overman M.J., Varadhachary G., Kopetz S. et al. Phase I study of TAS-102 administered once daily on a 5-day-per week schedule in patients with solid tumors. *Invest New Drugs* 2008;26:445–54. DOI: 10.1007/s10637-008-9142-3.
- Overman M.J., Kopetz S., Varadhachary G. et al. Phase I clinical study of three times a day oral administration of TAS-102 in patients with solid tumors. *Cancer Invest* 2008;26:794–9.
- Green M.C., Pusztai L., Theriault L.R. et al. Phase I study to determine the safety of oral administration of TAS-102 on a twice daily (BID) schedule for five days a week (wk) followed by two days rest for two wks, every (Q) four wks in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:abstr.10576.
- Doi T., Ohtsu A., Yoshino T. et al. Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012;107:429–34.
- Patel M.R., Bendell J.C., Mayer R.J. et al. A phase I dose-escalation study of TAS-102 in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):abstr.3631.
- Bendell J.C., Rosen L.S., Mayer R.J. et al. Phase I study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(5):925–32.
- Yoshino T., Mizunuma N., Yamazaki K. et al. TAS-102 monotherapy for pretreated

- metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993–1001.
32. Becerra C.R., Yoshida K., Mizuguchi H. et al. A phase 1, open-label, randomized, crossover study evaluating the bioavailability of TAS-102 (trifluridine/tipiracil) tablets relative to an oral solution containing equivalent amounts of trifluridine and tipiracil. *J Clin Pharmacol* 2017;57(6):751–9.
 33. Wang X., Zhou J., Li Y. et al. Pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of oral trifluridine/tipiracil in Chinese patients with solid tumors: a phase 1b, open-label study. *Clin Pharmacol* 2020;12:21–33.
 34. Saif M.W., Rosen L., Rudek M.A. et al. Open-label study to evaluate trifluridine/tipiracil safety, tolerability and pharmacokinetics in patients with advanced solid tumours and hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(6):1239–46.
 35. Mayer R., Van Cutsem E., Falcone A. et al. Randomized trial of TAS-102 refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909–19.
 36. Mayer R.J., Ohtsu A., Yoshino T. et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: final survival results of the phase III recourse trial. *J Clin Oncol* 2016;34(4 Suppl):634.
 37. Van Cutsem E., Mayer R.J., Laurent S. et al. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2018;90:63–72.
 38. Van Cutsem E., Ohtsu A., Busto N.L. et al. Time to grade ≥ 3 adverse events in pts receiving trifluridine/tipiracil (TAS-102). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 4S):abstr.788.
 39. Van Cutsem E., Falcone A., Garcia-Carbonero R. et al. Proxies of quality of life in metastatic colorectal cancer: analyses in the RECURSE trial. *ESMO Open* 2017;2(5):e000261.
 40. Taberero J., Van Cutsem E., Ohtsu A. et al. QTWiST analysis of the RECURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2017;2(5):e000284.
 41. Falcone A., Taieb J., Price T.J. et al. Quality of life at baseline in the international open-label early-access program of trifluridine/tipiracil in previously treated metastatic colorectal cancer (phase IIIb). *J Clin Oncol* 2018;36(4 Suppl):803.
 42. Taieb J., Timothy J.P., Ciardiello F. et al. Health-related quality of life in the early-access phase IIIb study of trifluridine/tipiracil in pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from PRECONNECT study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4):abstr.638.
 43. Xu J., Kim T.W., Shen L. et al. Results of a randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study. *J Clin Oncol* 2018;36(4):350–8.
 44. Iveson T., Carter A.M., Shiu K.K. et al. Review of metastatic colorectal cancer treatment pathways and early clinical experience of trifluridine/tipiracil in the UK named patient programme. *BMC Cancer* 2020;20(1):91.
 45. Mayer R.J., Hochster H.S., Cohen S.J. et al. Safety of trifluridine/tipiracil in an open-label expanded-access program in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:961–9.
 46. Kasper S., Kisro J., Fuchs M. et al. Safety profile of trifluridine/tipiracil monotherapy in clinical practice: results of the German compassionate-use program for patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2018;18(1):1124.
 47. Samawi H.H., Brezden-Masley C., Afza A.R. et al. Real-world use of trifluridine/tipiracil for patients with metastatic colorectal cancer in Canada. *Curr Oncol* 2019;26(5):319–29.
 48. Kimura M., Usami E., Teramachi H. et al. Evaluation of tolerability of trifluridine/tipiracil combination tablet in patients with advanced/recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res* 2019;39(2):1029–34.
 49. Yasue F., Kimura M., Usami E. et al. Risk factors contributing to the development of neutropenia in patients receiving oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy for advanced/recurrent colorectal cancer. *Pharmazie* 2018;73:178–81.
 50. Kwakman J.J.M., Vink G., Vestjens J.H. et al. Feasibility and effectiveness of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer: real-life data from The Netherlands. *Int J Clin Oncol* 2018;23(3):482–9.
 51. Cremolini C., Rossini D., Martinelli E. et al. Trifluridine/tipiracil (TAS-102) in refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter register in the frame of the Italian Compassionate Use Program. *Oncologist* 2018;23:1178–87.
 52. Garcia-Alfonso P., Ruiz A., Carrato A. et al. Compassionate use program with FDT-TPI (trifluridine-tipiracil) in pretreated metastatic colorectal cancer patients: Spanish real world data. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):e15019.
 53. Salvatore L., Niger M., Bellu E. et al. Compassionate use program for trifluridine/tipiracil (TAS-102) in metastatic colorectal cancer: a real-life overview. *Ann Oncol* 2016;27:149–206.
 54. Montes A.F., Rivera F.V., Lago N.M. et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in third-line and beyond for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: patterns of use and prognostic nomogram. *Clin Transl Oncol* 2020;22:351–9.
 55. Carriles C., Jimenez-Fonseca P., Sánchez-Cánovas M. et al. Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) for refractory metastatic colorectal cancer in clinical practice: a feasible alternative for patients with good performance status. *Clin Transl Oncol* 2019;21(12):1781–5.
 56. Unselm M., Drimmel M., Siebenhüner A. et al. Optimizing treatment sequence for late-line metastatic colorectal cancer patients using trifluridine/tipiracil and regorafenib. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(4):274–9.
 57. Sforza V., Martinelli E., Cardone C. et al. Clinical outcome of patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil (TAS-102): a single Italian institution compassionate use programme. *ESMO Open* 2017;2(4):e000229.
 58. Masuishi T., Taniguchi H., Hamauchi S. et al. Regorafenib versus trifluridine/tipiracil for refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective comparison. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16(2):e15–e22.
 59. Kotani D., Shitara K., Kawazoe A. et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil monotherapy in clinical practice for patients with metastatic colorectal cancer: experience at a single institution. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(3):e109–15.
 60. Moriwaki T., Fukuoaka S., Taniguchi H. et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): a Japanese society for cancer of the colon and rectum multicenter observational study. *Oncologist* 2018;23:7–15.
 61. Arita S., Shirakawa T., Matsushita Y. et al. Efficacy and safety of TAS-102 in clinical practice of salvage chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2016;36:1959–66.
 62. O'Brien C., Callaghan S., Papaxoinis G. et al. TAS 102 in refractory metastatic colorectal cancer: UK expanded access programme experience. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):e15043.
 63. Coutzac C., Trouilloud I., Artru P. et al. Trifluridine/tipiracil or regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer patients: An AGEO prospective “real life” study. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):abstr.4036.
 64. Stavraka C., Pouptsis A., Synowiec A. et al. Trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer: an updated multicentre real-world analysis on efficacy, safety and predictive factors. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v198–v252.
 65. Patel A.K., Ng K., Duh M.S. et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) and

- regorafenib (REG) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A single institution retrospective study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4):abstr.592.
66. Grell P., Dvorak J., Vocka M. et al. Prediction of trifluridine/tipiracil (TAS-102) effectiveness in patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): Real-life data from the Czech Republic. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr.e15102.
 67. Kawakami T., Yamazaki K., Oki E. et al. Treatment pattern and outcomes of trifluridine/tipiracil therapy for metastatic colorectal cancer in the real-world data from the JFMC50 study. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii150–204.
 68. Falcone A., Andre T., Edeline J. et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Preliminary results from the phase 3b, international open-label, early-access study. *Ann Oncol* 2018;29(5):v104–53.
 69. Lopez C.A., Azimi-Nekoo E., Chung S.Y. et al. Meta-analysis and systematic review of the cardiotoxicity of TAS-102. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):abstr.e16053.
 70. Tsukihara H., Nakagawa F., Sakamoto K. et al. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, together with bevacizumab, cetuximab, or panitumumab on human colorectal cancer xenografts. *Oncol Rep* 2015;33:2135–42.
 71. Kuboki Y., Nishina T., Shinozaki E. et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicenter, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1172–81.
 72. Kotani D., Kuboki Y., Horasawa S. et al. Retrospective cohort study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):1253.
 73. Kagawa Y., Nose Y., Hata T. et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab in clinical practice for patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: A retrospective comparative study. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 4):abstr.112.
 74. Nakamura M., Satake H., Oba K. et al. Final results of multicenter phase Ib/II study of biweekly trifluridine/tipiracil with bevacizumab combination for patients with mCRC refractory to standard therapies (BiTS study). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 4):abstr.121.
 75. Kazama K., Nakamura M., Tanaka R. et al. JFMC51-1702-C7: Phase II study investigating efficacy and safety of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab (BEV) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory or intolerant to standard chemotherapies. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v198–v252.
 76. Oki T.E., Makiyama A., Miyamoto Y. et al. Rifluridine/tipiracil plus bevacizumab in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (KSCC1602): A multicenter, phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr.3548.
 77. Pfeiffer P., Yilmaz M., Möller S. et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):412–20.
 78. Lesniewski-Kmak K., Moiseenko V., Saunders M. et al. Phase II study evaluating trifluridine/tipiracil + bevacizumab and capecitabine + bevacizumab in first-line unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients who are non-eligible for intensive therapy (TASCO1): results of the primary analysis. *Ann Oncol* 2018;29:mdy149.021.
 79. Moiseyenko V., Saunders M.P., Wasan H.S. et al. QoL from TASCO1: Health-related quality of life of trifluridine/tipiracil-bevacizumab and capecitabine-bevacizumab as first-line treatments in metastatic colorectal cancer patients not eligible for intensive chemotherapy — Results from the TASCO1 phase II study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4):676.
 80. André T., Saunders M., Kanehisa A. et al. First-line trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for unresectable metastatic colorectal cancer: SOLSTICE study design. *Future Oncol* 2020;16(4):21–9.
 81. Baba Y., Tamura T., Satoh Y. et al. Panitumumab interaction with TAS-102 leads to combinational anticancer effects via blocking of EGFR-mediated tumor response to trifluridine. *Mol Oncol* 2017;11(8):1065–77.
 82. Kuboki Y., Yoshino T., Kato T. et al. APOLLON: A phase I/II study of panitumumab combined with TAS-102 in patients (pts) with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl):3523.
 83. Townsley C.A., Major P., Siu L.L. et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006;94(8):1136–43.
 84. Moehler M.H., Stein A., Trojan J. et al. Regorafenib with TAS-102 (REGOTAS) in metastatic colorectal cancer patients who progressed after at least two standard therapies: Efficacy and safety results of a multicenter phase I study (REMETY). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 4):abstr.158.
 85. Suzuki N., Nakagawa F., Matsuoka K., Takechi T. Effect of a novel oral chemotherapeutic agent containing a combination of trifluridine, tipiracil and the novel triple angiokinase inhibitor nintedanib, on human colorectal cancer xenografts. *Oncol Rep* 2016;36(6):3123–30.
 86. Nishina T., Kuboki Y., Shinozaki E. et al. A multicentre phase I/II study of TAS-102 with nintedanib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (N-TASK FORCE: EPOC1410); Phase I results. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):P472.
 87. Temmink O.H., Hoebe E.K., Van Der Born K. et al. Mechanism of trifluorothymidine potentiation of oxaliplatin-induced cytotoxicity to colorectal cancer cells. *Br J Cancer* 2016;96(2):231–40.
 88. Argilés G., André T., Hollebecque A. et al. Phase I dose-escalation of Trifluridine/Tipiracil in combination with Oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2019;112:12–9.
 89. Temmink O.H., Hoebe E.K., Fukushima M., Peters G.J. Irinotecan-induced cytotoxicity to colon cancer cells *in vitro* is stimulated by pre-incubation with trifluorothymidine. *Eur J Cancer* 2007;43(1):175–83.
 90. Nukatsuka M., Nakagawa F., Saito H. et al. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, with irinotecan hydrochloride on human colorectal and gastric cancer xenografts. *Anticancer Res* 2015;35(3):1437–45.
 91. Doi T., Yoshino T., Fuse N. et al. Phase I study of TAS-102 and irinotecan combination therapy in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2015;33(5):1068–77.
 92. Varghese A.M., Cardin D.B., Hersch J. et al. Phase I study of Trifluridine/Tipiracil plus Irinotecan and Bevacizumab in advanced gastrointestinal tumors. *Clin Cancer Res* 2020;26(7):clincanres.2743.2019.
 93. Bijnisdorp I.V., Kruyt F.A., Gokoel S. et al. Synergistic interaction between trifluorothymidine and docetaxel is sequence dependent. *Cancer Sci* 2008;99(11):2302–8.
 94. Fidelman N., Atreya C.E., Griffith M.J. et al. Phase I prospective trial of TAS-102 (trifluridine and tipiracil) and radioembolization with ⁹⁰Y resin microspheres for chemo-refractory colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 4):abstr.110.
 95. Hubbard J.M., Leal A.D., Hallemeier C.L. et al. Phase I trial of TAS-102 and concurrent radiation therapy for patients with locally recurrent, unresectable or metastatic, rectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl):abstr.TPS3623.
 96. Suzuki N., Tsukihara H., Nakagawa F. et al. Synergistic anticancer activity of a novel oral chemotherapeutic agent containing trifluridine and tipiracil in combination with anti-PD-1 blockade in microsatellite stable-type murine colorectal cancer cells. *Am J Cancer Res* 2017;7(10):2032–40.
 97. Limagne E., Nuttin L., Spill A. et al. P-256 trifluridine/tipiracil combined to oxaliplatin sensitizes microsatellite stable colorectal cancer to anti-PD-1 blockade. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 3):mdx261.254.

98. Patel M.R., Falchook G.S., Hamada K. et al. Results of a phase II study evaluating trifluridine/tipiracil plus nivolumab in patients with heavily pretreated microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 8):abstr.48.
99. Bordonaro R., Calvo A., Auriemma A. et al. Trifluridine/tipiracil in combination with oxaliplatin and either bevacizumab or nivolumab: Results of the expansion part of a phase I study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 4):abstr.140.
100. Kimura M., Usami E., Iwai M. et al. Severe neutropenia: a prognosticator in patients with advanced/recurrent colorectal cancer under oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy. *Pharmazie* 2017;72:49–52.
101. Hamauchi S., Yamazaki K., Masuishi T. et al. Neutropenia as a predictive factor in metastatic colorectal cancer treated with TAS-102. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16:51–7.
102. Ohtsu A., Yoshino T., Falcone A. et al. Onset of neutropenia as an indicator of treatment response in the phase 3 RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;34:775.
103. Taberero J., Sobrero A.F., Borg C. et al. Exploratory analysis of the effect of FTD/TPI in patients treated in RECURSE by prognostic factors. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 4):abstr.677.
104. Tanaka A., Sadahiro S., Suzuki T. et al. Retrospective study of regorafenib and trifluridine/tipiracil efficacy as a third-line or later chemotherapy regimen for refractory metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett* 2018;16:6589–97.
105. Montes A.F., Rivera F.V., Lago N.M. et al. Identification of the optimal patients for trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) treatment in mCRC: A Spanish real-world analysis. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 4):abstr.146.
106. Matsuda A., Yoshida Y., Kamiyama H. et al. The pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) to predict treatment efficacy and prognosis in metastatic colorectal cancer treated with the combination of TAS-102 and bevacizumab (TAS-CC3 Study). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 40):abstr.224.
107. Argiles G., Yoshino T., Ohtsu A. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) on overall survival (OS), progression free survival (PFS) and disease control rate (DCR) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) from the RECURSE study. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 4S):abstr.744.
108. Masuishi T., Moriwaki T., Fukuoka S. et al. Predictive factors for early mortality after initiation of regorafenib or trifluridine/tipiracil in refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr.3560.
109. Wu Y., Fan Y., Dong D.F. et al. Efficacy and safety of regorafenib as third-line therapy in metastatic colorectal cancer: An indirect meta-analysis. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 4):abstr.119.
110. Patel A.K., Duh M.S., Barghout V. et al. Real-world treatment patterns among patients with colorectal cancer treated with Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(3):e531–9.
111. Chida K., Kotani D., Sawada K. et al. Survival impact on regorafenib (REG) and trifluridine/tipiracil hydrochloride (FTD/TPI) for patients with metastatic colorectal cancer: Single institutional experience. *J Clin Oncol* 2020;38(4 Suppl)43.
112. Kawakami T., Masuishi T., Kawamoto Y. et al. The impact of late-line treatment on overall survival (OS) from the initiation of first-line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v198–v252.
113. Masuishi T., Taniguchi H., Kawakami T. et al. Impact of tumour growth rate during preceding treatment on tumour response to regorafenib or trifluridine/tipiracil in refractory metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2019;4:e000584.
114. Zhang W., Suenaga M., Schirripa M. et al. Genetic variants of *hENT-1* to predict efficacy of TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):abstr.3580.
115. Yoshino T., Yamazaki K., Shinozaki E. et al. Relationship between thymidine kinase 1 expression and Trifluridine/Tipiracil therapy in refractory metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(4):e719–e732.
116. Suenaga M., Schirripa M., Cao S. et al. Genetic variants of ATM and XRCC3 to predict efficacy of TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):abstr.3579.
117. Suenaga M., Mashima T., Kawata N. et al. Identification of biomarkers for TAS-102 efficacy in metastatic colorectal cancer patients based on preclinical analysis and clinical validation. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 4S):abstr.669.
118. Tsunekuni K., Konno M., Asai A. et al. MicroRNA profiles involved in trifluridine resistance. *Oncotarget* 2017;8(32):53017–27.
119. Sueda T., Sakai D., Kudo T. et al. Efficacy and safety of regorafenib or TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies. *Anticancer Res* 2016;36(8):4299–306.
120. Matsuoka K., Nakagawa F., Tanaka N. et al. Effective sequential combined chemotherapy with trifluridine/tipiracil and regorafenib in human colorectal cancer cells. *Int J Mol Sci* 2018;19:2915.
121. Taieb J., Falcone A., Lonardi S. et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients according to previous treatment with regorafenib in the international phase 3b PRECONNECT study. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii150–204.

ORCID автора / ORCID of author

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.04.2020. **Принята к публикации:** 04.06.2020.

Article submitted: 28.04.2019. **Accepted for publication:** 04.06.2020.