

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-56-63

Цитирование: Чепорова М. С., Чепоров С. В., Трякин А. А. Выбор лечения химиорефрактерного рака толстой кишки. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 56–63.

ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ ХИМИОРЕФРАКТЕРНОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

М.С. Чепорова¹, С.В. Чепоров², А.А. Трякин³

¹ ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

² ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Метастатический колоректальный рак (мКРР) представляет большую проблему в лечении злокачественных новообразований. Однако с развитием цитотоксической химиотерапии, таргетной терапии и локальных методов лечения, показатели выживаемости значительно улучшились. Лечение пациентов с КРР в третьей и последующих линиях терапии предлагает использование регорафениба/TAS-102, а также возврат к ранее использованной химиотерапии. Лечение на поздних линиях анти-EGFR антителами (цетуксимаб, панитумумаб) является предметом выбора при мКРР, так как демонстрирует повышение показателей выживаемости. При BRAF мутации комбинации, включающие ингибитор BRAF и анти-EGFR антитело, продемонстрировали свою эффективность во второй и последующих линиях. Особенностью амплификации HER2/neu является требование двойной блокады препаратами трастузумаб + лапатиниб или пертузумаб + трастузумаб (за исключением трастузумаба-дерукстекана). Для MSI-high высокоэффективна анти-PD терапия (ниволумаб, пембролизумаб или комбинированная терапия ниволумаб + ипилимумаб). Препараты адаграсиб и соторасиб продемонстрировали свою значимость при лечении КРР с мутацией KRAS G12C. Для NTRK-положительного колоректального рака одобрены два ингибитора — ларотректиниб и энтректиниб. Также стоит отметить, что одним из локальных вариантов лечения мКРР является стереотаксическая лучевая терапия. В данной статье представлены современные возможности терапии химиорезистентного КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, прогрессирование, молекулярно-обоснованная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Возможности лечения метастатического колоректального рака продолжают оставаться большой проблемой в лечении злокачественных новообразований в связи с увеличением заболеваемости при данной патологии и запущенности процесса. Однако в последнее время показатели выживаемости значительно улучшились благодаря достижениям в области цитотоксической химиотерапии и таргетной терапии, а также расширению показаний к локальным методам лечения при IV стадии заболевания.

В течение нескольких лет основой терапии для пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) был 5-фторурацил (5-FU) с лейковорином, которые предполагали частоту ответов ~ 20% и общую выживаемость (ОВ) в пределах 6 месяцев [1]. В 1990-х годах было обнаружено, что оксалиплатин и иринотекан проявляют активность при раке толстой кишки. Последовательная интеграция их в режимы первой и второй линии в комбинациях с фторпиримидинами (как правило, режимы FOLFOX или XELOX с переходом на режим FOLFIRI во второй линии) позволила увеличить ОВ почти до 24 месяцев. За последние 15 лет арсенал онкологов пополнился рядом таргетных препаратов, таких как моноклональные антитела к EGFR

(цетуксимаб, панитумумаб) и VEGF рецепторам (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб). На основе выявленных предикторов ответа были выработаны подходы к их оптимальному применению: использование в первой и вторых линиях антиангиогенной терапии при наличии мутаций в генах RAS, BRAF, правосторонней локализации первичной опухоли. Применение анти-EGFR антител было ограничено случаями с левосторонней локализацией и в отсутствии мутаций генов RAS, BRAF. В случае прогрессирования на режимах терапии с включением анти-EGFR антител обычно применяется переход на режимы с антиангиогенными антителами. Все это привело к еще большему улучшению ОВ, которая достигает 30–36 месяцев [2,3].

В то же время лечение пациентов с КРР в третьей и последующих линиях остается актуальным, но значительно менее изученным вопросом. Эта статья посвящена обзору современных возможностей терапии химиорезистентного КРР.

РЕГОРАФЕНИБ

Регорафениб — это многоцелевой ингибитор тирозинкиназ, который связывается по крайней мере с 19 мишенями, включая ангиогенные, стромальные и онкогенные рецепторы [4].

В исследовании REGARD приняли участие 760 пациентов с метастатическим раком толстой кишки с прогрессированием заболевания после всей зарегистрированной стандартной терапии. Пациенты были рандомизированы в группы регорафениба 160 мг в день или плацебо. Регорафениб улучшил выживаемость без прогрессирования (ВБП) (1,9 месяца для регорафениба по сравнению с 1,7 месяца для плацебо, $P < 0,0001$) и ОВ (6,4 мес. для регорафениба против 5,0 мес. для плацебо, $P = 0,0052$). В другом, схожем по дизайну, исследовании CONCUR, проведенном на менее предлеченной азиатской популяции, выигрыш от применения регорафениба оказался чуть более значимым — медиана ОВ составила 8,8 мес. по сравнению с плацебо 6,3 мес. (ОР 0,55, 95% ДИ 0,40–0,77, $p = 0,00016$) [5]. Данные этих и последующих исследований реальных клинических практик показали, что большинство пациентов требуют редукции доз препарата из-за побочных эффектов, к которым относятся астенизация, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенные реакции, диарея. В ряде небольших сравнительных исследований и последующих их мета-анализов был показан более безопасный и не менее эффективный вариант применения регорафениба на первом курсе в режиме постепенной эскалации дозы при удовлетворительной переносимости (80 мг в сутки на первой неделе, по 120 мг — на второй и далее по 160 мг в сутки) [6].

TAS-102 (ТРИФЛУРИДИН/ТИПИРАЦИЛ)

Трифлуридин/типирацил представляет собой комбинацию аналога нуклеиновой кислоты на основе тимидина, трифлуридина, и ингибитора тимидинфосфорилазы, гидрохлорида типирацила. Трифосфатная форма трифлуридина встраивается в ДНК, что приводит к противоопухолевым эффектам. Типирацила гидрохлорид является мощным ингибитором тимидинфосфорилазы и в сочетании с трифлуридином предотвращает быструю деградацию трифлуридина, обеспечивая поддержание адекватных уровней активного препарата в плазме.

Свою эффективность в лечении химиорефрактерном КРР он показал в двойном слепом рандомизированном исследовании RECURSE. В общей сложности 800 пациентов с рефрактерным мКРР были распределены для получения трифлуридина/типирацила либо плацебо. Медиана ОВ составила 7,1 мес. в группе трифлуридина/типирацила по сравнению с 5,3 мес. в группе плацебо (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58–0,81; $P < 0,001$), а медиана ВБП — 2,0 мес. и 1,7 мес. соответственно (ОР 0,48; 95% ДИ 0,41–0,57; $P < 0,001$). Частота объективного ответа (ЧОО) составила 1,6% и 0,4% соответственно [7]. Токсичность 3 степени или выше наблюдалась в 69% случаев группы трифлуридина/типирацила по сравнению с 52% группы плацебо. Среди нежелательных явлений отмечались нейтропения (38%), анемия (18%) и тромбоцитопения (5%). Все показатели были выше, чем в группе плацебо.

В рандомизированном исследовании SUNLIGHT к трифлуридин/типирацилу добавили бевацизумаб, что в срав-

нении с одним трифлуридин/типирацилом позволило увеличить медиану ОВ с 7,5 мес. до 10,8 мес. (ОР 0,61; 95% ДИ 0,49, 0,77; $P < 0,001$) и медиану ВБП с 2,4 мес. до 5,6 мес. (ОР 0,44; 95% ДИ 0,36; 0,54; $P < 0,001$) [8].

ФРУКВИТИНИБ

Фруквитибиб является пероральным ингибитором тирозинкиназных доменов рецепторов VEGFRs-1,2,3.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании FRESCO оценивали безопасность и эффективность фруквитибиба у пациентов с химиорефрактерным КРР. Медиана ОВ была значительно выше на фруквитибибе по сравнению с плацебо (9,3 мес. [95% ДИ, 8,2–10,5] против 6,6 мес. [95% ДИ, 5,9–8,1]); ОР 0,65 (95% ДИ, 0,51–0,83; также была значительно увеличена и медиана ВБП (3,7 мес. [95% ДИ, 3,7–4,6] против 1,8 мес. [95% ДИ, 1,8–1,8] мес.). Неблагоприятные явления 3 и 4 степени были выявлены у 61,2% (170) пациентов, получавших фруквитибиб, и 19,7%, получавших плацебо. О серьезных неблагоприятных явлениях сообщили 15,5% пациентов в группе фруквитибиба и 5,8% в группе плацебо, при этом 14,4% пациентов на фруквитибибе и 5,1% пациентов на плацебо нуждались в госпитализации.

Основными нежелательными явлениями 3–4 степени тяжести были артериальная гипертензия (21,2%), ладонно-подошвенные реакции (10,8%) и протеинурия у 9 больных (3,2%) [9]. Фруквитибиб и регорафениб обладают схожим механизмом действия и спектром побочных явлений. В отсутствии их прямого сравнения сложно говорить о преимуществе одного из них. К сожалению, подавляющее число пациентов в исследовании FRESCO ранее не были предлечены регорафенибом, что не позволяет высказаться о возможности последовательного применения этих двух тирозинкиназных ингибиторов.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГОРАФЕНИБА И TAS-102

И регорафениб, и TAS-102 продемонстрировали превосходство над плацебо при лечении рефрактерного мКРР, однако прямое их сравнение не проводилось. В мета-анализе исследований и данных реальной клинической практики не было обнаружено статистически значимых различий между регорафенибом и TAS-102 в ОВ и ВБП. Тем не менее, регорафениб имеет более высокий риск возникновения неблагоприятных явлений из-за своей токсичности по сравнению с TAS-102 [10–13].

АНТИ-EGFR АНТИТЕЛА (ЦЕТУКСИМАБ, ПАНИТУМУМАБ)

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является важной терапевтической мишенью при колоректальном раке. В настоящее время использование анти-EGFR

Обзоры и аналитика

антител считается более эффективным на первых линиях терапии у пациентов левосторонней локализацией первичной опухоли и с отсутствием мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF, однако их роль остается значимой и на более поздних этапах лечения. Цетуксимаб и панитумумаб начинали свой путь в лечении мКРР именно с поздних линий терапии. В сравнении с плацебо оба препарата продемонстрировали улучшение ОВ по сравнению с симптоматической терапией у предлеченных больных [14–17].

Прямое сравнение панитумумаба и цетуксимаба было произведено в исследовании ASPeCT, в котором приняло участие 1010 больных с диким типом 2-го экзона KRAS. Медианы ОВ обоих препаратов составили 10,0–10,4 мес. (ОР 0,97; 95% ДИ 0,84–1,11) [18]. Частота нежелательных явлений любой степени и степени 3–4 также была одинаковой в группах лечения.

ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАНЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Несмотря на прогресс в лечении мКРР, наибольший успех достигается в первых двух линиях терапии. Формально в третьей линии терапии может применяться регорафениб, трифлуридин/типирацил, имеющие невысокую эффективность [19]. Ограниченность арсенала лекарственной терапии диктует изучение возможности повторного применения ранее эффективной терапии.

Разбирая более детально, хотелось бы рассмотреть исследование IRI2, которое показало эффективность и безопасность повторного лечения иринотеканом у пациентов с рефрактерным мКРР. Всего было включено 64 пациента. Исследование велось в условиях терапии третьей или четвертой линии с иринотеканом. Уровень контроля заболеваемости составил 78,2%, включая объективный ответ 23,5%. Средняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 5,5 и 19,3 мес., соответственно. Из неблагоприятных явлений наблюдались тошнота/рвота (27,9%) и нейтропения (25%). IRI2 может стать разумным выбором для ранее пролеченных пациентов с мКРР, которые достигли контроля заболевания с помощью предыдущей терапии на основе иринотекана [20].

Также рассмотрим возможность повторного введения оксалиплатина пациентам с мКРР. Исследования, которые велись по данной теме, показали широкую неоднородность результатов с точки зрения эффективности. Коэффициент контроля заболевания (ККЗ) составил 57,8%. Тенденция к улучшению ККЗ наблюдалась среди пациентов, которые получали ранее адъювантную терапию на основе оксалиплатина. Медианная выживаемость без прогрессирования составляла 5,1 мес. (95% ДИ 4,3–6,1) с дальнейшим сокращением до 4,0 мес. (95% ДИ 3,07–5,13), если терапия оксалиплатином проводилась после третьей линии [21].

Все большее число исследований изучает возможность повторного применения анти-EGFR моноклональных антител. Как известно, основным механизмом резистентности к ним является появление мутации в генах RAS, экстра-

целлюлярном домене EGFR, активация альтернативных путей, причем при отмене препарата в течение ближайших месяцев обычно наблюдается элиминация мутированного клона RAS в крови.

В ряде исследований II фаз было показано, что повторное применение в 3–4 линиях анти-EGFR антител позволяет достигнуть контроль заболевания у 40–90% больных, 2,4–6,6 мес., медианы ВБП и ОВ 7,5–12,5 мес. Факторами, определяющими эффективность повторного применения анти-EGFR, были время от предыдущего их применения более 6–10 мес., исчезновение мутированного клона RAS в крови и эффективность анти-EGFR в первой линии (объективный ответ или стабилизация свыше 6 мес.) [22].

В ретроспективном анализе, сравнивавшем регорафениб и TAS-102 с повторным применением химиотерапии, было показано преимущество химиотерапии (медиана ОВ 7,1 мес. против 15,8 мес.) [23]. В ретроспективном исследовании Kostek O. и соавт. 104 пациента ранее получали две линии химиотерапии по поводу мКРР, в качестве третьей линии 73 пациента получали регорафениб, и 31 пациент получал повторную химиотерапию. Если у больных ранее отмечался объективный ответ или стабилизация в первой или второй линиях терапии, то ее повторное использование оказалось эффективнее регорафениба — медиана ОВ 12,0 мес. против 9,6 мес. [24].

Так что же лучше будет для пациента: повторное применение ранее эффективной терапии или регорафениб/TAS-102? В отсутствии данных рандомизированных исследований последовательность при поздних линиях терапии должна определяться индивидуально, с учетом эффективности и переносимости ранее проведенного лечения и состояния пациента. Но если у больного после 1 и 2 линии терапии наблюдался объективный ответ и длительная ВБП, то в качестве предпочтительной опции представляется вариант повторного применения химиотерапии.

МОЛЕКУЛЯРНО-ОБОСНОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

BRAF

Мутация BRAF, представленная в подавляющем большинстве случаев вариантом V600E, обнаруживается у 5% пациентов с мКРР и является неблагоприятным прогностическим фактором, медиана ОВ составляет менее 20 месяцев. [25,26]. Наличие мутации в гене BRAF V600E предполагает наличие первичной резистентности к анти-EGFR антителам, поэтому в самостоятельном варианте они в лечении этой группы больных не используются. В качестве первой линии терапии обычно применяются двойные режимы химиотерапии с добавлением бевацизумаба. Во второй и последующих линиях в настоящее время продемонстрировали свою эффективность комбинации, включающие ингибитор BRAF и анти-EGFR антитело. Необходимость добавления анти-EGFR антитела обусловлено обратной активацией рецептора EGFR в ответ на блокаду BRAF.

В настоящее время доступны результаты двух рандомизированных исследований SWOG S1406 и BEACON, изучающих эффективность данного подхода. В первом из них, SWOG S1406, 106 пациентов с мКРР и мутацией BRAF V600E были рандомизированы в группу для получения иринотекана, цетуксимаба с вемурафенибом или без него. Выживаемость без прогрессирования увеличилась при добавлении вемурафениба (ОР 0,50, $P = 0,001$), частота ответа составила 17% по сравнению с 4% ($P = 0,05$). Все это доказало, что одновременное ингибирование EGFR и BRAF в сочетании с иринотеканом эффективно при КРР с мутацией BRAF V600E [27].

В исследовании III фазы BEACON пациенты рандомизировались в три группы: энкорафениб (ингибитор BRAF V600E) с биниметинибом (ингибитор MEK) и цетуксимабом, энкорафениб с цетуксимабом и FOLFIRI или иринотекан плюс цетуксимаб. Исследование показало, что добавление MEK-ингибитора не улучшило результаты лечения, комбинация энкорафениба с цетуксимабом позволила существенно улучшить эффективность терапии — ЧОО с 2% до 20%, ВБП с 1,5 мес. до 4,3 мес., а ОВ с 5,9 мес. до 9,3 мес., добавление MEK-ингибитора к вышеуказанному дуплету не улучшило результаты лечения [28].

Таким образом, в настоящее время у пациентов с мутацией BRAF V600E во второй и последующих линиях терапии наиболее эффективной опцией является применение комбинации ингибитора BRAF и анти-EGFR антител, плюс или минус ингибиторы MEK [29].

HER2

Амплификация HER2 выявляется у 3–5% пациентов с КРР и редко сочетается с мутациями RAS/RAF/PIK3CA. Особенностью HER2/neu позитивного КРР является необходимость двойной блокады, так как монотерапия малоэффективна (и для двойной блокады только в группе wtRAS/RAF).

Комбинация лапатиниба с трастузумабом позволила достичь 30% ЧОО и 5,3 мес. медианы ВБП [30]. Высокую непосредственную эффективность (ЧОО 38%) показала и другая комбинация нового ингибитора тирозинкиназ — тукатиниба с трастузумабом [31].

Схожую эффективность демонстрирует и другой двойной режим — трастузумаб + пертузумаб. В двух исследованиях II фаз ЧОО составила 25–32%, медиана ВБП — 4,3–5,3 мес., медиана ОВ — 14–27 мес. [32,33]. При сочетании экспрессии HER2/neu с мутацией KRAS анти-HER2 терапия оказывалась неэффективной.

Высокую эффективность показал иммуноконъюгат трастузумаб-дерукстекан. В исследовании DESTINY-CRC01 у 53 (68%) пациентов с HER2-положительными опухолями был зарегистрирован объективный ответ, а ВБП составила 6,9 мес. Интересно, что эффективность препарата наблюдалась и при наличии мутации KRAS, что расширяет возможность применения анти-HER2 терапии и для этой прогностически неблагоприятной категории больных [34].

Высокий уровень микросателлитной нестабильности

Частота встречаемости дефицита в системе ошибочно спаренных оснований (dMMR) или высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) составляет около 4% (при мКРР, при II стадии существенно выше). Высокая мутационная нагрузка в опухоли при данном молекулярном нарушении определяет высокую эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [35].

Анти-PD-1 антитела (ниволумаб, пембролизумаб) у предлеченных пациентов позволяют достичь ЧОО около 33%, длительной ВБП 41–44% [36,37]. Факторами, предсказывающими меньшую эффективность иммунотерапии, являются наличие мутации в гене KRAS, локализация метастазов в печени, спорадический характер MSI [38–40]. Комбинированная иммунотерапия (ниволумаб + ипилиумаб) является, вероятно, более эффективным вариантом лечения пациентов с MSI-high [41]. В несравнительном исследовании II фазы данный режим продемонстрировал высокую эффективность (ЧОО 55%, длительная ВБП около 70%), в лучшую сторону отличающуюся от монотерапии анти-PD1 антителами [42]. В отсутствии прямого сравнения в проспективном исследовании вопрос о действительности преимущества двойной иммунотерапии по сравнению с монотерапией остается открытым.

KRAS G12C

Мутации гена KRAS долгое время считались нетаргетируемыми. Однако недавно была показана возможность создания TKI (ингибиторы тирозинкиназы) к мутации KRAS G12C. Было создано два препарата, первоначально показавших свою эффективность в лечении рака легкого — адаграсиб и соторасиб. При КРР данная мутация встречается довольно редко (3%) и характеризуется относительно неблагоприятным прогнозом.

Сочетание ингибитора KRAS G12C с антителами рецептора эпидермального фактора роста может быть эффективной клинической стратегией. Пациенты с мКРР получали адаграсиб в монотерапии ($n = 44$) или в сочетании с цетуксимабом ($n = 32$). В группе монотерапии ответ был зарегистрирован у 19% пациентов. Средняя продолжительность ответа составляла 4,3 мес., а медиана ВБП — 5,6 мес. В группе комбинированной терапии ЧОО составила 46%, средняя продолжительность ответа — 7,6 мес., а медиана ВБП — 6,9 мес. [43].

Схожие результаты были получены и с соторасибом [44]. В монотерапии ЧОО не впечатляла (10%) [45], однако при комбинации с панитумумабом удалось ее повысить до 30% [46].

NTRK

Распространенность NTRK-положительного колоректального рака составляет 0,7%. Нарушение встречается,

Обзоры и аналитика

главным образом, у пациентов с MSI опухолями. На данный момент одобрены два ингибитора NTRK — ларотректиниб и энтректиниб.

Эффективность ларотректиниба была изучена у 19 пациентов с метастатическим КРР. ЧОО составила 47%, медиана ВБП — 5,5 мес. и медиана ОВ — 12,5 мес. [47].

Активность энтректиниба изучалась у 16 пациентов с NTRK + аденокарциномами ЖКТ, 10 из которых были с КРР. ЧОО составила 20%, медиана ВБП 3 мес. и медиана ОВ 16 мес. [48].

Локальные методы лечения при олигометастатическом прогрессировании

Одним из вариантов лечения олигопрогрессирования КРР является стереотаксическая лучевая терапия.

Головной мозг остается редким местом для метастазов при колоректальном раке. В исследовании Raix и соавт. сообщается об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии и стереотаксической радиохирургии, а также о ее роли в лечении метастазов в головной мозг. Медиана ОВ составила 8 мес. (95% ДИ 4,7–11,3 мес.), а медиана выживаемости без прогрессирования составила 5 мес. (95% ДИ [3,9–6,1 мес.]). Наблюдалось пять рецидивов, что составило контрольную частоту метастазов через 12 мес. — 51,9%. Длительная токсичность включала два случая радионекроза, среди которых один был симптоматическим [49].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мария С. Чепорова, студент 4 курса лечебного факультета ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия, e-mail: masha.cheporova@mail.ru

Сергей В. Чепоров, к. м. н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия, e-mail: sergey.cheporov@rambler.ru

Алексей А. Трякин, д. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atryakin@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-56-63

For citation: Cheporova M. S., Cheporov S. V., Tryakin A. A. The choice of treatment for chemorefractory colon cancer. Malignant Tumors. 2023; 13 (3) : 56–63 (In Russ.).

THE CHOICE OF TREATMENT FOR CHEMOREFRACTORY COLON CANCER

M. S. Cheporova¹, S. V. Cheporov², A. A. Tryakin³

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Regional Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russia

³ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Metastatic colorectal cancer (mCRC) is a major challenge in the treatment of malignant neoplasms. However, with the development of cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and local therapies, survival rates have improved significantly.

Опыт 18 исследований, посвященных опыту применения стереотаксической терапии в лечении метастазов в легких, обобщен Christopher Cao и соавт. Продемонстрирована высокая частота 3-летнего локального контроля (60%), а 3-летняя ВБП и ОВ составили 13% и 52% [50]. Возможность достижения локального контроля от лучевой терапии описана и при метастазах в печени (55–74%), что позволяет рекомендовать этот подход как опцию лечения отдельных пациентов с олигопрогрессированием [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные результаты подтверждают, что при выборе лечения мКРР на поздних линиях могут быть эффективно использованы препараты регорафениб/TAS-102, которые имеют разный профиль токсичности. Повторное применение ранее использованной терапии также продемонстрировало более высокие показатели выживаемости. Анти-EGFR антитела улучшили показатели ОВ, несмотря на то что являются более эффективными на первых линиях терапии. Стоит отметить индивидуальное лечение для КРР с мутациями BRAF, HER2/neu, MSI-high, KRAS G12C, NTRK. Локальные методы в виде стереотаксической терапии, которые требуют более высоких биологически эффективных доз, также могут быть использованы при лечении мКРР.

Treatment of patients with CRC in the third and subsequent lines of therapy suggests the use of regorafenib / TAS-102, as well as a return to previously used chemotherapy. Late-line treatment with anti-EGFR antibodies (cetuximab, panitumumab) is the choice for mCRC as it has been shown to improve survival rates. BRAF inhibitor and an anti-EGFR antibody is effective in BRAF mutations. A feature of the HER2 / neu mutation is the requirement for dual blockade with trastuzumab + lapatinib or pertuzumab + trastuzumab. For MSI-high, anti-PD therapy (nivolumab, pembrolizumab, or nivolumab + ipilimumab combination therapy) is highly effective. Adagrasib and sotorasib have demonstrated their value in the treatment of CRC with the KRAS G12C mutation. Two inhibitors are approved for NTRK-positive colorectal cancer — larotrectinib and entrectinib. It is also worth noting that one of the local options for the treatment of mCRC is stereotactic radiation therapy. This article presents the current possibilities of therapy for chemoresistant CRC.

Key words: Colorectal cancer, progression, molecular-based therapy, targeted therapy, immunotherapy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Maria S. Cheporova, 4th year student, Faculty of Medicine, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, e-mail: masha.cheporova@mail.ru

Sergey V. Cheporov, MD, PhD, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Regional clinical oncology hospital, Yaroslavl, Russia, e-mail: sergey.cheporov@rambler.ru

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Head of Medical Oncology (Chemotherapy) Department No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Margaret Byrne and Muhammad Wasif Saif. Selecting treatment options in re-refractory metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther.* 2019 ; Mar 27.12 : 2271–2278. doi: 10.2147/OTT.S194605.
2. D P Modest, S Pant, A Sartore-Bianchi. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2019 Mar ; 109 : 70–83. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.019. Epub 2019 Jan 25.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 ; 27 (8) : 1386–1422.
4. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73–4506) : a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011 ; 129 (1) : 245–255.
5. Grothey A, Van Cutsem E, et al. *Lancet.* 2013 ; 381 (9863) : 303–312 ; 2. Li J, et al. *Lancet Oncol.* 2015 ; 16 (6) : 619–629.
6. Федянин М. Ю., Полянская Е. М., Трякин А. А. и др. Влияние стартовой дозы регорафениба на общую выживаемость пациентов с метастатическим раком толстой кишки : систематический обзор и метаанализ. *Современная Онкология.* 2019 ; 21 (3) : 10–15. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190651.
7. John L Marshall, Fotios Loupakis, Tanios S Bekaii-Saab et al. Transitioning From Second-Line to Third-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021 Jan ; 19 Suppl 3 (1) : 1–20.
8. Josep Tabernero, Gerald W. Prager, Marwan Fakih et al. Trifluridine / tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer : The phase 3 randomized SUNLIGHT study. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl. 4 *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 4–4.
9. Jin Li, Shukui Qin, Rui-Hua Xu, Lin Shen et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colo-rectal Cancer : The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Jun 26 ; 319 (24) : 2486–2496. doi: 10.1001/jama.2018.7855.
10. Toshikazu Moriawaki 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 Jan ; 23 (1) : 7–15. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0275. Epub 2017 Sep 11.
11. Chiara Cremolini. Trifluridine / Tipiracil (TAS-102) in Refractory Metastatic Colorectal Cancer : A Multicenter Register in the Frame of the Italian Compassionate Use Program. *Oncologist.* 2018 Oct ; 23 (10) : 1178–1187. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0573. Epub 2018 May 8.
12. Ana B K Abrahao, Yoo-Joung Ko, Scott Berry, Kelvin K W Chan. A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer : A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Jun ; 17 (2) : 113–120. doi: 10.1016/j.clcc.2017.10.016. Epub 2017 Nov 22.

Обзоры и аналитика

13. Jianxin Chen, Junhui Wang, Hai Lin, Yonghai Peng. Comparison of Regorafenib, Fruquintinib, and TAS-102 in Previously Treated Patients with Metastatic Colorectal Cancer : A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Five Clinical Trials. *Med Sci Monit.* 2019 Dec 2 ; 25 : 9179–9191. doi: 10.12659/MSM.918411.
14. Ines De Pauw, Filip Lardon, Jolien Van den Bossche et al. Overcoming Intrinsic and Acquired Cetuximab Resistance in RAS Wild-Type Colorectal Cancer : An In Vitro Study on the Expression of HER Receptors and the Potential of Afatinib. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 15 ; 11 (1) : 98. doi: 10.3390/cancers11010098.
15. Sumita Trivedi et al. Anti-EGFR targeted monoclonal antibody isotype influences anti-tumor cellular immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2016 Nov 1 ; 22 (21) : 5229–5237. 2016 May 23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2971.
16. Hecht J. R. et al. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2007 ; 110 : 980–988.
17. Jonker D. J. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 : 2040–2048.
18. Timothy J Price, Marc Peeters, Tae Won Kim et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 meta-static colorectal cancer (ASPECCT) : a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014 May ; 15 (6) : 569–79. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4. Epub 2014 Apr 14.
19. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 ; 381 (9863) : 303–312.
20. Moon Ki Choi, Yongjun Cha, Ji YeonBaek. Retreatment of Irinotecan in Later Lines of Therapy for Metastatic Colorectal Cancer : A Retrospective Study. *Oncology.* 2021 ; 99 (10) : 665–672. doi: 10.1159/000518041. Epub 2021 Aug 12.
21. Gianluca Mauri, Viviana Gori, Erica Bonazzina. Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer : Systematic review and future research opportunities. *Cancer Treat Rev.* 2020 Dec ; 91 : 102112. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102112. Epub 2020 Oct 9.
22. ChiaraCremolini et al. Rechallenge with anti-EGFR therapy to extend the continuum of care in patients with metastatic colorectal cancer. *Front Oncol.* 2023 Feb 2 ; 12 : 946850. doi: 10.3389/fonc.2022.946850. eCollection 2022.
23. Maria Alessandra Calegar et al. Chemotherapy rechallenge or reintroduction (CTr / r), regofenib (REG) and TAS-102 for metastatic pretreated colorectal cancer (mCRC) patients (pts) : A propensity score analysis of treatment beyond second-line (PROSERpINA Study). May 26, 2019. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl. 3556 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 3556–3556.
24. OsmanKöstek et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy : which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019 Jan ; 83 (1) : 115–122. doi: 10.1007/s00280-018-3713-6. Epub 2018 Oct 29.
25. Gianluca Mauri, Erica Bonazzina, AlessioAmatu et al. The Evolutionary Landscape of Treatment for BRAFV600E Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 4 ; 13 (1) : 137. doi: 10.3390/cancers13010137.
26. М. Ю. Федянин, Х. М. Эльснукеева, И. А. Демидова, Д. А. Строяковский и др. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации : эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский Совет.* 2021 ; (4S) : 52–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>.
27. ScottKopetz et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021 Feb 1 ; 39 (4) : 285–294. doi: 10.1200/JCO.20.01994. Epub 2020 Dec 23.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 1.2022 — February 25, 2022. NCCN. org.
29. MichelDucreux, Ali Chamseddine, Pierre Laurent-Puig et al. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *The Adv Med Oncol.* 2019 Jun 18 ; 11 : 1758835919856494. doi: 10.1177/1758835919856494. eCollection 2019.
30. Andrea Sartore-Bianchi et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12 / 13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES) : a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun ; 17 (6) : 738–746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9. Epub 2016 Apr 20.
31. Strickler J, et al. Additional analyses of MOUNTAINEER : A phase II study of tucatinib and trastuzumab for HER2-positive mCRC. *ESMO Congress 2022, LBA27.*
32. FundaMeric-Bernstam et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway) : an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019 Apr ; 20 (4) : 518–530. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5. Epub 2019 Mar 8.
33. Ranju Gupta et al. Pertuzumab plus trastuzumab (P + T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2amplification or overexpression : Results from the TAPUR Study. February 04, 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl. 132 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 4_suppl (February 01, 2020) 132–132.
34. Salvatore Siena, Maria Di Bartolomeo, Kanwal Raghav et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01) : a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021 Jun ; 22 (6) : 779–789. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3. Epub 2021 May 4.

35. Трякин А. А., Федянин М. Ю., Цуканов А. С., Шельгин Ю. А., Покатаев И. А., Игнатова Е. О., Хакимова Г. Г., Фролова М. А., Тюляндин С. А. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли. 2019 ; 9 (4) : 59–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>.
36. Dung T Le et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High / Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer : KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2020 Jan 1 ; 38 (1) : 11–19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14.
37. Xuan Zhang et al. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H / dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer : New Strategies and Unveiled Opportunities. Front Immunol. 2022 Mar 17 ; 13 : 795972. doi: 10.3389/fimmu.2022.795972. eCollection 2022.
38. Prete A. A. et al. Immunotherapy in RAS mutant mCRC : Could CTLA-4 blockade increase the efficacy of anti PD-1 agents? Preliminary clinical results of the NERDY study. J Clin Oncol. January 24, 2023. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl. 218 Journal of Clinical Oncology 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 218–218.
39. Ardestani B. S. et al. Efficacy of pembrolizumab as first-line therapy in patients with mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer in relation to the metastatic site. J Clin Oncol. January 24, 2023. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl. 57 Journal of Clinical Oncology 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 57–57.
40. Stemmer A. et al. Predictive biomarkers for response to immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. January 24, 2023. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl. 254 Journal of Clinical Oncology 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 254–254.
41. Michael J Overman, Sara Lonardi. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient / Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10 ; 36 (8) : 773–779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901. Epub 2018 Jan 20.
42. Michael J Overman et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient / Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10 ; 36 (8) : 773–779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901. Epub 2018 Jan 20.
43. Rona Yaeger, Jared Weiss, Meredith S Pelster, Alexander I Spira et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. N Engl J Med. 2023 Jan 5 ; 388 (1) : 44–54. doi: 10.1056/NEJMoa2212419. Epub 2022 Dec 21.
44. David S Hong, Marwan G Fakih, John H Strickler et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020 Sep 24 ; 383 (13) : 1207–1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239. Epub 2020 Sep 20.
45. Marwan G Fakih et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100) : a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022 Jan ; 23 (1) : 115–124. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00605-7. Epub 2021 Dec 15.
46. Y. Kuboki et al. Sotorasib in combination with panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer : Safety and efficacy for phase Ib full expansion cohort. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7) : S136–S196. 10.1016 /annonc /annonc1048. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.077>.
47. Garralda E, et al. Poster presentation at WCGI 2022 : Abstract SO-31.
48. Ignacio Garrido-Laguna et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive gastrointestinal cancers : updated integrated analysis. Annals of Oncology. V 33, Suppl 4, S370–S371, JUNE 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.431>.
49. A Paix, D Antoni, R Adeduntan, G Noël. Stereotactic radiation therapy of brain metastases from colorectal cancer : A single institution cohort. Cancer Radiother. 2017 May ; 21 (3) : 199–204. doi: 10.1016/j.canrad.2017.01.010. Epub 2017 May 9.
50. Christopher Cao et al. A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy for colorectal pulmonary metastases. J Thorac Dis. 2019. Dec ; 11 (12) : 5187–5198. doi: 10.21037/jtd.2019.12.12.
51. Naoko Sanuki. Role of stereotactic body radiotherapy in multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer. Jpn J Radiol. 2022 ; 40 (10) : 1009–1016. 2022 Jul 20. doi: 10.1007/s11604-022-01307-9.