Алгоритм выбора лекарственного лечения метастатического колоректального рака

Методическое пособие

Под авторством

Трякина Алексея Александровича

Федянина Михаила Юрьевича

Москва - 2023

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Методическое пособие

Под авторством:

ТРЯКИНА АЛЕКСЕЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА, д.м.н., заместителя директора (НИИ КО) по научной работе ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина" Минздрава России, заведующего отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения

ФЕДЯНИНА МИХАИЛА ЮРЬЕВИЧА, д.м.н., руководителя химиотерапевтической службы ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы, с.н.с. ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» Минздрава России, научного консультанта ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова» Минздрава России

Материал подготовлен при научно-информационной поддержке АО «Байер».
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
PP-STI-RU-0165-1

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ **4**

ВВЕДЕНИЕ..... **5**

1. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ ДИКОМ ТИПЕ ГЕНОВ RAS, BRAF, MSS. ЛЕВОСТОРОННЯЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ **6**

Сценарий 1.1. 6

Сценарий 1.2. 7

Сценарий 1.3. 9

2. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ ДИКОМ ТИПЕ ГЕНОВ RAS, BRAF, MSS. ПРАВОСТОРОННЯЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ..... **11**

Сценарий 2.1. 11

Сценарий 2.2. 13

3. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ МУТИРОВАННОМ ТИПЕ ГЕНОВ RAS, MSS..... **14**

Сценарий 3.1. 14

Сценарий 3.2. 16

4. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ ДИКОМ ТИПЕ ГЕНОВ RAS И BRAF, MSS, HER2NEU 3+. ЛЕВОСТОРОННЯЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ..... **17**

Сценарий 4.1. 17

5. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ МУТИРОВАННОМ ТИПЕ ГЕНОВ BRAF, MSS..... **19**

Сценарий 5.1. 19

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ **21**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

анти-EGFR – терапия, направленная против рецептора эпидермального фактора роста

анти-VEGF – терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста

ВБП – выживаемость без прогрессирования

мКРР – метастатический колоректальный рак

ОВ – общая выживаемость

ХТ – химиотерапия

ALK – киназа анапластической лимфомы

BSC – оптимальная поддерживающая терапия

BRAF TKI – тирозинкиназный ингибитор, направленный на BRAF-киназы

de Gramont, FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FOLFOXIRI – режимы химиотерапии

HER2 – рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2

HER2neu 3+ – опухолевые клетки имеют подтверждённый высокий уровень (гиперэкспрессию) протеина HER2

MEK – митоген-активируемая киназа, регулируемая внеклеточным сигналом

MEK TKI – тирозинкиназный ингибитор активации митоген-активируемых протеинкиназ

MSS – стабильный статус микросателлитов

PTEN - фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена PTEN

RAS (NRAS, KRAS), BRAF, RET – протоонкогены

T-DXd – трастузумаб дерукстекан

Rechallenge – повторное применение уже применявшейся в предыдущих линиях схемы терапии, на которую сначала пациент отвечал, а затем была зафиксирована прогрессия заболевания

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак неуклонно приближается к тому, чтобы занять лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России. Возможности терапии метастатического колоректального рака (мКРР) за последние пару десятилетий существенно расширились, медиана выживаемости приближается к трем годам. Этого удается достичь путем применения правильных комбинаций в правильной последовательности.

Ежедневно консультируя пациентов с мКРР, получающих лечение в других центрах, мы нередко видим неоптимальные принятые клинические решения.

С целью облегчения практикующим врачам нелегкого труда по построению оптимальной стратегии лечения пациентов с мКРР был разработан данный наглядный алгоритм выбора той или иной линии терапии в различных клинических сценариях. Приведены научные обоснования принятия решений на каждом этапе лечения.

Надеемся, что данное методическое пособие будет полезно всем нашим коллегам и самим пациентам.

1. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ ДИКОМ ТИПЕ ГЕНОВ RAS, BRAF, MSS. ЛЕВОСТОРОННЯЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Сценарий 1.1.

Первая линия терапии

У больных с диким типом генов RAS/BRAF, MSS и с левосторонней локализацией в первой линии терапии назначение анти-EGFR антител обеспечивает улучшение общей выживаемости (ОВ) на 3,6–10,3 мес. по сравнению с применением бевацизумаба (*исследования PARADIGM*[1]*, FIRE-3*[2]*, CALGB 80405*[3]). Пролонгация индукционной терапии свыше 6–8 курсов не улучшает отдаленные результаты, а лишь приводит к росту токсичности (*исследования MACRO-2*[4]*, SAPPHIRE*[5]).

Поддерживающая терапия фторпиримидинами с анти-EGFR антителом достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с наблюдением (*исследования PRODIGE 28*[6]*, COIN-B*[7]), одним анти-EGFR антителом (*исследование VALENTINO*[8]) или монотерапией фторпиримидинами (*исследование PANAMA*[9]).

Вторая линия терапии

У пациентов с прогрессированием на анти-EGFR антителах продолжение терапии ими со сменой химиотерапии не привело к достоверному улучшению показателей ОВ (*исследование CAPRI-GOIM*[10]), наилучшие показатели ОВ достигаются при назначении во второй линии терапии антиангиогенного препарата (*метаанализ Qiu T.*[11]*, поданализ исследования FIRE-3*[2]*).* Выбирая между тремя антиангиогенными моноклональными антителами для второй линии (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) в отсутствии их прямых сравнений, можно ориентироваться на практически идентичные выигрыши в отношении ОВ (*исследования TML*[12]*, BEBYP*[13]*, VELOUR*[14]*, RAISE*[15]), меньшую токсичность

бевацизумаба по сравнению с афлиберцептом и наименьшую стоимость бевацизумаба по сравнению с остальными двумя антителами.

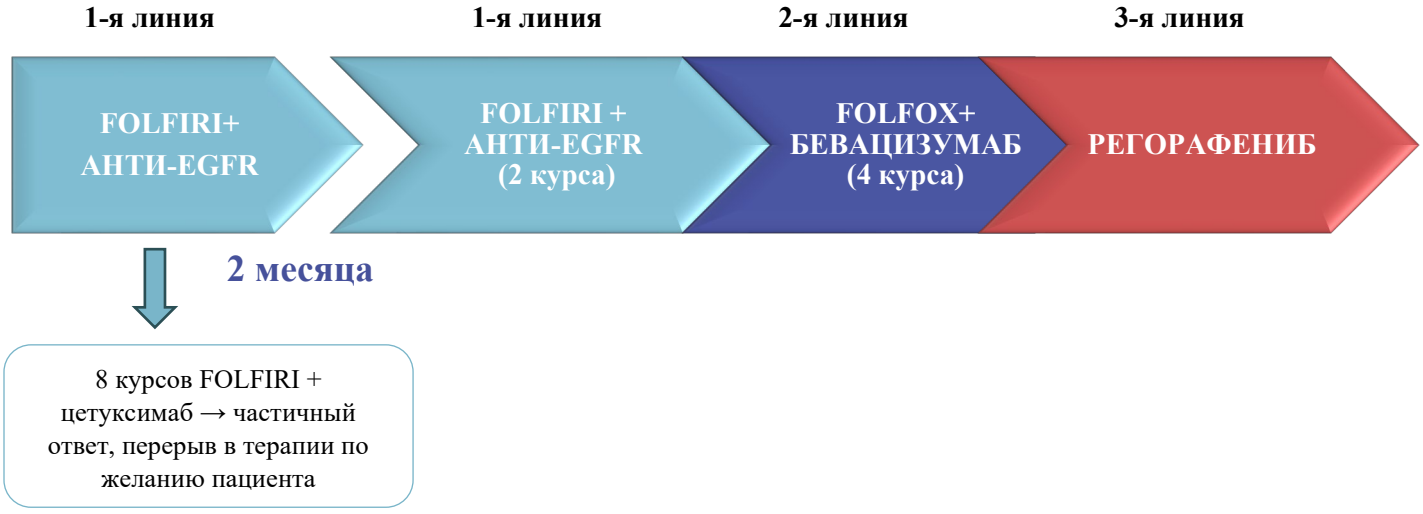
Третья линия терапии

По данным исследований III фазы регорафениб показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии (*исследования III фазы CORRECT*[16]*, CONCUR*[17]*, IMblaze370*[18]*, исследования реальной клинической практики CORECT*[19]*, REBECCA*[20]*, Японское постмаркетинговое исследование*[21]*, CORRELATE*[22]*, Итальянское когортное исследование*[23]*, RECORA*[24]*, REALITY*[25]).

Четвертая линия терапии

После прогрессирования на регорафенибе возможно повторное применение химиотерапии с анти-EGFR антителами. Повторное применение анти-EGFR антител эффективно, особенно у пациентов : а) с объективным ответом/длительной ремиссией на ранее проводимую терапию анти-EGFR антителами; б) с промежутком без анти-EGFR антител свыше 6-10 месяцев, в) с отсутствием активирующих мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF в плазме крови (цДНК) (*исследования E-rechallenge*[26]*, JACCRO-08*[27]*, Chronos*[28]*, CRICKET*[29]).

<u>Сценарий 1.2.</u>



Первая линия терапии

Полные перерывы в первой линии терапии – возможная опция лечения. Известно, что это не приводит к уменьшению выживаемости до прогрессирования, но нет убедительных данных, свидетельствующих об ухудшении продолжительности жизни больных. Поэтому в случае непереносимости, желании пациента, ограниченности ресурсов, возможна приостановка терапии после не менее 4 месяцев индукционного лечения с последующим повторным применением данной комбинации при прогрессировании заболевания (*исследование IMPROVE*[30]).

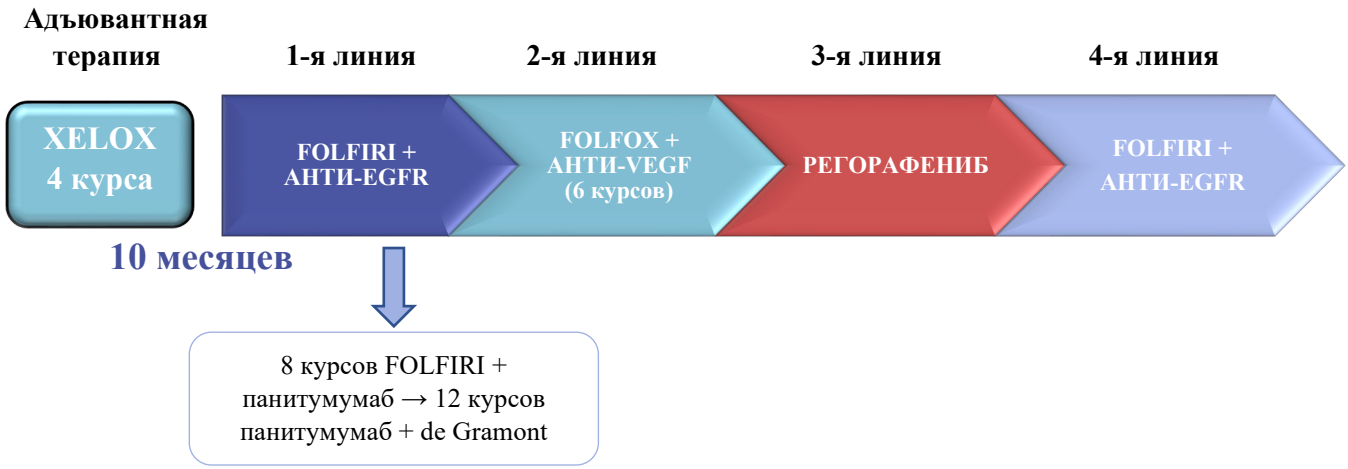
Вторая линия терапии

У пациентов с прогрессированием на анти-EGFR антителах продолжение терапии ими со сменой химиотерапии не привело к достоверному улучшению показателей ОВ (*исследование CAPRI-GOIM*[10]), наилучшие показатели ОВ достигаются при назначении во второй линии терапии антиангиогенного препарата (*метаанализ Qiu T.*[11], *поданализ исследования FIRE-3*[2]). Выбирая между тремя антиангиогенными моноклональными антителами для второй линии (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) в отсутствии их прямых сравнений, можно ориентироваться на практически идентичные выигрыши в отношении ОВ (*исследования TML*[12], *BEBYP*[13], *VELOUR*[14], *RAISE*[15]), меньшую токсичность бевацизумаба по сравнению с афлиберцептом и наименьшую стоимость бевацизумаба по сравнению с остальными двумя антителами.

Третья линия терапии

По данным исследований III фазы регорафениб показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии (*исследования III фазы CORRECT*[16], *CONCUR*[17], *IMblaze370*[18], *исследования реальной клинической практики CORECT*[19], *REBECCA*[20], *Японское постмаркетинговое исследование*[21], *CORRELATE*[22], *Итальянское когортное исследование*[23], *RECORA*[24], *REALITY*[25]).

Сценарий 1.3.



Первая линия терапии

У больных с диким типом генов RAS/BRAF, MSS и с левосторонней локализацией в первой линии терапии назначение анти-EGFR антител обеспечивает улучшение ОВ на 3,6–10,3 мес. по сравнению с применением бевацизумаба (*исследования PARADIGM*[1], *FIRE-3*[2], *CALGB 80405*[3]). Пролонгация индукционной терапии свыше 8 курсов не улучшает отдаленные результаты, а лишь приводит к росту токсичности (*исследования MACRO-2*[4], *SAPPHIRE*[5]).

Поддерживающая терапия фторпиримидинами с анти-EGFR антителом достоверно увеличивает ВБП по сравнению с наблюдением (*исследования COIN-B*[7]), одним анти-EGFR антителом (*исследование VALENTINO*[8]) или монотерапией фторпиримидинами (*исследование PANAMA*[9]). В качестве режима химиотерапии было возможно и повторное назначение режима на основе оксалиплатина (интервал от окончания адъювантной химиотерапии свыше 6 месяцев), однако по данным исследования *SWJOG4407GS*[31] (FOLFIRI + бевацизумаб vs FOLFOX + бевацизумаб в первой линии) режим с иринотеканом был эффективнее комбинации FOLFOX у пациентов, ранее получавших адъювантную химиотерапию.

Вторая линия терапии

У пациентов с прогрессированием на анти-EGFR антителах продолжение терапии ими со сменой химиотерапии не привело к достоверному улучшению показателей ОВ (*исследование CAPRI-GOIM*[10]), наилучшие показатели ОВ достигаются при назначении во второй линии терапии антиангиогенного препарата

(*метаанализ Qiu T.*[11], *поданализ исследования FIRE-3*[2]). Выбирая между тремя антиангиогенными моноклональными антителами для второй линии (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) в отсутствии их прямых сравнений, можно ориентироваться на практически идентичные выигрыши в отношении ОВ (*исследования TML*[12], *BEBYP*[13], *VELOUR*[14], *RAISE*[15]), меньшую токсичность бевацизумаба по сравнению с афлиберцептом и наименьшую стоимость бевацизумаба по сравнению с остальными двумя антителами.

Третья линия терапии

В третьей линии можно было бы рассмотреть как повторное назначение комбинации FOLFIRI с анти-EGFR антителом (учитывая длительный ответ в первой линии), так и применение регорафениба. Назначение анти-EGFR антител у пациентов сразу после прогрессирования на антиангиогенной терапии малоэффективно (*исследования WJOG 6210G*[32], *SPIRITT*[33], *PRODIGE 18/ACCORD 22*[34]), так как активированный ангиогенез (главный механизм резистентности на фоне антиангиогенной терапии) предполагает развитие резистентности и к анти-EGFR антителам. Применение альтернативной терапии – обычной химиотерапии или регорафениба с последующим повторным назначением анти-EGFR антитела в следующей линии – позволяет достичь наилучших показателей ОВ (*исследования REVERCE*[35] *и GISCAD*[25,36]). Также по данным исследований III фазы регорафениб показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии (*исследования III фазы CORRECT*[16], *CONCUR*[17], *IMblaze370*[18], *исследования реальной клинической практики CORECT*[19], *REBECCA*[20], *Японское постмаркетинговое исследование*[21], *CORRELATE*[22], *Итальянское когортное исследование*[23], *RECORA*[24], *REALITY*[25]).

Четвертая линия терапии

Учитывая длительный ответ на комбинацию FOLFIRI в первой линии, возможно повторное применение анти-EGFR антител в комбинации с FOLFIRI. Повторная терапия анти-EGFR антителами особенно эффективна у пациентов: а) с объективным ответом/длительной ремиссией на ранее проводимую терапию анти-EGFR антителами; б) с промежутком без анти-EGFR антител свыше 6 – 10 месяцев, в) с отсутствием активирующих мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF в плазме крови (цДНК) (*исследования E-rechallenge*[26], *JACCRO-08*[27], *Chronos*[28], *CRICKET*[29]).

2. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ ДИКОМ ТИПЕ ГЕНОВ RAS, BRAF, MSS. ПРАВОСТОРОННЯЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Сценарий 2.1.

Первая линия терапии

Даже при отсутствии мутаций в генах RAS, BRAF пациенты с правосторонней локализацией первичной опухоли получают больший выигрыш в отношении ОВ от применения бевацизумаба по сравнению с анти-EGFR антителами. Переход на поддерживающую терапию фторпиримидинами с бевацизумабом после 12–16 недель индукционной терапии – стандартная опция, не ухудшающая ОВ и ВБП по сравнению с продолжением терапии комбинацией FOLFOX + бевацизумаб до прогрессирования (*исследования CAIRO-3*[37], *AIO KRK 0207*[38]), но обладающая лучшей переносимостью, включая кумулятивную полинейропатию. У пациентов с мутацией в генах RAS и(или) правосторонней локализацией первичной опухоли более предпочтительной альтернативой дуплетам является комбинация FOLFOXIRI + бевацизумаб, обеспечивающая достоверное увеличение ОВ (*Метаанализ 5 рандомизированных исследований*[49]).

Вторая линия терапии

Продолжение антиангиогенной терапии любым из трех препаратов (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) после прогрессирования на первой линии с бевацизумабом увеличивает ВБП и ОВ. Выбирая между ними для второй линии в

отсутствии их прямых сравнений, можно ориентироваться на практически идентичные выигрыши в отношении ОВ (*исследования TML*[12], *BEBYP*[13], *VELOUR*[14], *RAISE*[15]), меньшую токсичность бевацизумаба по сравнению с афлиберцептом и наименьшую стоимость бевацизумаба по сравнению с остальными двумя антителами.

Третья линия терапии

В качестве третьей линии терапии можно было рассмотреть опции повторного применения первой линии либо назначение регорафениба. Учитывая длительный бесплатиновый интервал в первой линии (6 месяцев), можно ожидать высокую эффективность повторного применения оксалиплатина (*исследование OPTIMOX-1*[39]). Ретроспективные небольшие анализы повторного применения ранее применявшейся терапии и регорафениба в третьей линии показали, что в случае, если ранее на химиотерапии достигались объективные ответы в первой или второй линиях, то ее повторное назначение оказывается эффективнее применения регорафениба (*исследование PROSERpINA*[40,48]). Опция продолжения бевацизумаба после прогрессирования в третьей линии не изучалась, однако при хорошей переносимости и доступности препарата может быть использована.

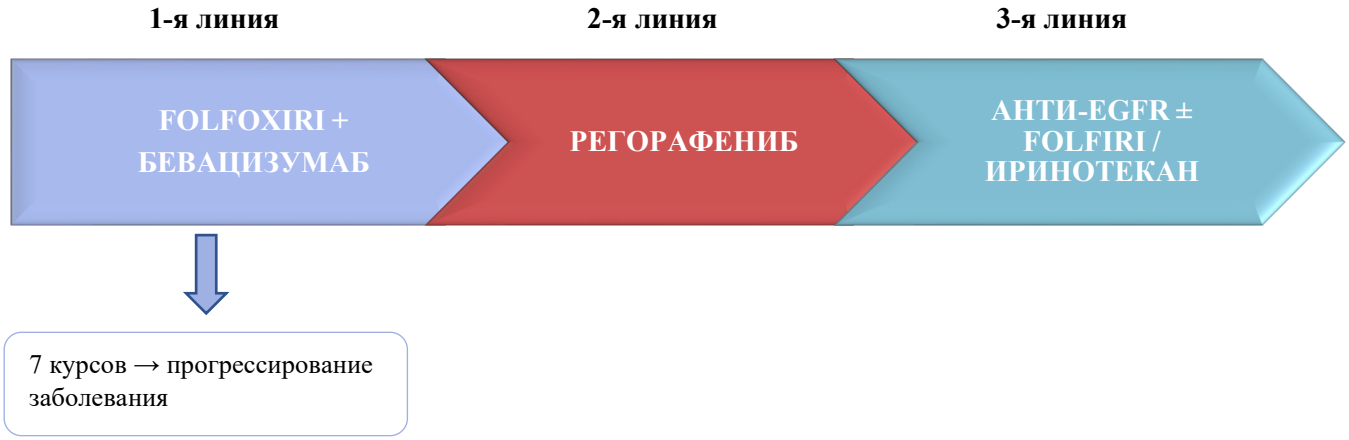
Четвертая линия терапии

По данным исследований III фазы регорафениб показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии (*исследования III фазы CORRECT*[16], *CONCUR*[17], *IMblaze370*[18], *исследования реальной клинической практики CORECT*[19], *REBECCA*[20], *Японское постмаркетинговое исследование*[21], *CORRELATE*[22], *Итальянское когортное исследование*[23], *RECORA*[24], *REALITY*[25]).

Пятая линия терапии

Учитывая длительность второй линии терапии, возможно рассмотреть возможность повторного применения комбинации FOLFIRI или иринотекана. Эффективность анти-EGFR у пациентов с правосторонней локализацией первичной опухоли снижена, однако при отсутствии активирующих мутаций (в идеале – селекция пациентов и по отсутствии альтераций в генах PTEN, EGFR, HER2, MET, ALK, RET) анти-EGFR антитела могут оказаться эффективными (*поданализ исследования PARADIGM*[41]). В отсутствии мониторинга данных альтераций, тем не менее, учитывая исчерпанность других вариантов терапии, могут быть рассмотрены анти-EGFR антитела.

Сценарий 2.2.



Первая линия терапии

Даже при отсутствии мутаций в генах RAS, BRAF пациенты с правосторонней локализацией первичной опухоли получают больший выигрыш в отношении ОВ от применения бевацизумаба по сравнению с анти-EGFR антителами. Переход на поддерживающую терапию фторпиримидинами с бевацизумабом после 12–16 недель индукционной терапии – стандартная опция, не ухудшающая ОВ и ВБП по сравнению с продолжением терапии комбинацией FOLFOX + бевацизумаб до прогрессирования (*исследования CAIRO-3*[37]*, AIO KRK 0207*[38]), но обладающая лучшей переносимостью, включая кумулятивную полинейропатию. У пациентов с мутацией в генах RAS и(или) правосторонней локализацией первичной опухоли более предпочтительной альтернативой дуплетам является комбинация FOLFOXIRI + бевацизумаб, обеспечивающая достоверное увеличение ОВ (*Метаанализ 5 рандомизированных исследований*[49]).

Вторая линия терапии

Учитывая первично рефрактерное течение, в качестве второй линии наиболее обоснованной опцией будет регорафениб, так как его активность не зависит от эффективности ранее проводимой ХТ. По данным исследований III фазы, регорафениб показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии (*исследования III фазы CORRECT*[16]*, CONCUR*[17]*, IMblaze370*[18]*, исследования реальной клинической практики CORECT*[19]*, REBECCA*[20]*, Японское постмаркетинговое исследование*[21]*, CORRELATE*[22]*, Итальянское когортное исследование*[23]*, RECORA*[24]*, REALITY*[25]). Кроме того, регорафениб позволяет в

дальнейшем использовать анти-EGFR антитела, эффективность которых сразу после бевацизумаба низка.

Третья линия терапии

Эффективность анти-EGFR у пациентов с правосторонней локализацией первичной опухоли снижена, однако при отсутствии активирующих мутаций (в идеале – селекция пациентов и по отсутствии альтераций в генах PTEN, EGFR, HER2, MET, ALK, RET) анти-EGFR антитела могут оказаться эффективными (*поданализ исследования PARADYGM*[41]). В отсутствии мониторинга данных альтераций, тем не менее, учитывая исчерпанность других вариантов терапии, могут быть рассмотрены анти-EGFR антитела в монотерапии или (предпочтительно – *исследования BOND*[42]) в комбинации с химиотерапией.

3. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ МУТИРОВАННОМ ТИПЕ ГЕНОВ RAS, MSS

Сценарий 3.1.

Первая линия терапии

При наличии мутаций в генах RAS пациенты вне зависимости от локализации первичной опухоли не отвечают на терапию анти-EGFR антителами и получают больший выигрыш в отношении ОВ от применения бевацизумаба. Переход на поддерживающую терапию фторпиримидинами с бевацизумабом после 12–16 недель индукционной терапии – стандартная опция, не ухудшающая ОВ и ВБП по сравнению с продолжением терапии комбинацией FOLFOX + бевацизумаб до прогрессирования (*исследования CAIRO-3*[37], *AIO KRK 0207*[38]), но обладающая лучшей переносимостью, включая кумулятивную полинейропатию. У пациентов с мутацией

в генах RAS и(или) правосторонней локализацией первичной опухоли более предпочтительной альтернативой дуплетам является комбинация FOLFOXIRI + бевацизумаб, обеспечивающая достоверное увеличение ОВ (*Метаанализ 5 рандомизированных исследований*[49]).

Вторая линия терапии

Продолжение антиангиогенной терапии любым из трех препаратов (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) после прогрессирования на первой линии с бевацизумабом увеличивает ВБП и ОВ. Выбирая между ними для второй линии в отсутствии их прямых сравнений, можно ориентироваться на практически идентичные выигрыши в отношении ОВ (*исследования TML*[12]*, BEBYP*[13]*, VELOUR*[14]*, RAISE*[15]), меньшую токсичность бевацизумаба по сравнению с афлиберцептом и наименьшую стоимость бевацизумаба по сравнению с остальными двумя антителами.

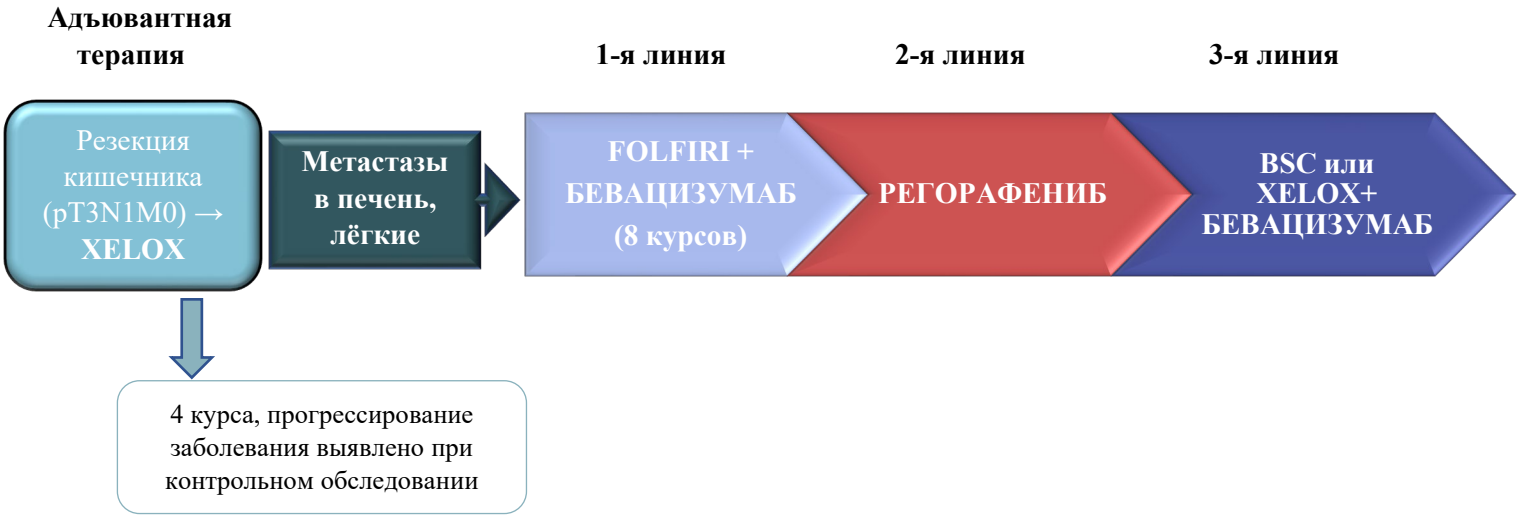
Третья линия терапии

В качестве третьей линии терапии можно рассмотреть опции повторного применения первой линии либо назначение регорафениба. Учитывая прогрессирование на фоне первой линии терапии ожидать высокую эффективность повторного применения оксалиплатина не стоит. По данным исследований III фазы регорафениб показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии (*исследования III фазы CORRECT*[16]*, CONCUR*[17]*, IMblaze370*[18]*, исследования реальной клинической практики CORECT*[19]*, REBECCA*[20]*, Японское постмаркетинговое исследование*[21]*, CORRELATE*[22]*, Итальянское когортное исследование*[23]*, RECORA*[24]*, REALITY*[25]).

Четвертая линия терапии

Учитывая исчерпанность возможностей терапии на данном этапе возможно как прекращение противоопухолевой терапии, так и попытка реинтродукции режима с оксалиплатином. Невысокая частота контроля заболевания описана и у пациентов, ранее прогрессировавших на оксалиплатине, в небольших ретроспективных работах.

Сценарий 3.2.



Первая линия терапии

Учитывая рефрактерность к оксалиплатину и наличие мутации в гене KRAS, в качестве первой линии терапии был выбран FOLFIRI + бевацизумаб.

Вторая линия терапии

Пациент получил все доступные варианты терапии. По данным исследований III фазы регорафениб показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии (*исследования III фазы CORRECT*[16], *CONCUR*[17], *IMblaze370*[18], *исследования реальной клинической практики CORECT*[19], *REBECCA*[20], *Японское постмаркетинговое исследование*[21], *CORRELATE*[22], *Итальянское когортное исследование*[23], *RECORA*[24], *REALITY*[25]).

Третья линия терапии

Дальнейшая терапия выглядит бесперспективной, и наиболее оправданной опцией будет симптоматическая терапия. При желании пациента и хорошей переносимости лечения возможна попытка повторного применения комбинации на основе оксалиплатина (FOLFOX/XELOX) с добавлением бевацизумаба.

4. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ ДИКОМ ТИПЕ ГЕНОВ RAS И BRAF, MSS, HER2NEU 3+. ЛЕВОСТОРОННЯЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Сценарий 4.1.

* Лапатиниб + трастузумаб, трастузумаб + пертузумаб или трастузумаб дерукстекан

Первая линия терапии

По данным ретроспективных анализов у пациентов с гиперэкспрессией HER2neu, несмотря на отсутствие активирующих мутаций в генах RAS/BRAF, анти-EGFR антитела малоэффективны (*T. Bekaii-Saab*[43]).

Вторая линия терапии

Продолжение антиангиогенной терапии любым из трех препаратов (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) после прогрессирования на первой линии с бевацизумабом увеличивает ВБП и ОВ. Выбирая между ними для второй линии в отсутствии их прямых сравнений, можно ориентироваться на практически идентичные выигрыши в отношении ОВ (*исследования TML*[12], *BEBYP*[13], *VELOUR*[14], *RAISE*[15]), меньшую токсичность бевацизумаба по сравнению с афлиберцептом и наименьшую стоимость бевацизумаба по сравнению с остальными двумя антителами. Учитывая большой (свыше 6 мес.) светлый промежуток без оксалиплатина, в качестве второй линии химиотерапии можно было бы рассмотреть и повторное применение комбинации FOLFOX/XELOX (*исследование OPTIMOX-1*[39]).

Третья линия терапии

В качестве третьей линии терапии можно рассмотреть варианты двойной анти-HER2 терапии – трастузумаб + лапатиниб или трастузумаб + пертузумаб (*исследования HERACLES*[44], *MyPathway*[45]).

Четвертая линия терапии

В качестве третьей линии терапии можно было рассмотреть опции повторного применения первой линии либо назначение регорафениба. Учитывая прогрессирование на первой линии терапии, не стоит ожидать высокую эффективность повторного применения оксалиплатина (*исследование OPTIMOX-1*[39]). В данных условиях наиболее обоснованным выглядит применение регорафениба. По данным исследований III фазы регорафениб показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии (*исследования III фазы CORRECT*[16], *CONCUR*[17], *IMblaze370*[18], *исследования реальной клинической практики CORECT*[19], *REBECCA*[20], *Японское постмаркетинговое исследование*[21], *CORRELATE*[22], *Итальянское когортное исследование*[23], *RECORA*[24], *REALITY*[25]).

Пятая линия терапии

Наиболее оптимальным подходом является назначение трастузумаба дерукстекана. В исследовании *DESTINY-CRC01*[46] препарат показал эффективность у пациентов с HER2-позитивным колоректальным раком, предлеченных ранее анти-HER2 таргетной терапией.

Менее предпочтительной альтернативой или в качестве следующей линии могут быть рассмотрены анти-EGFR антитела в качестве монотерапии или в комбинации с иринотеканом. Их эффективность при HER2-позитивных опухолях снижена, однако возможно достижение объективных ответов.

Шестая линия терапии

Возможность повторного применения ХТ даже в случае прогрессирования на ней – rechallenge - описана в небольших ретроспективных исследованиях (*обзорная статья Gianluca Mauri*[47]).

5. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПРИ МУТИРОВАННОМ ТИПЕ ГЕНОВ BRAF, MSS

Сценарий 5.1.

Первая линия терапии

При наличии мутаций в генах BRAF пациенты вне зависимости от локализации первичной опухоли не отвечают на терапию анти-EGFR антителами и получают больший выигрыш в отношении ОВ от применения бевацизумаба. У пациентов с мутацией BRAF использование в качестве первой линии терапии триплета (FOLFOXIRI) не имеет преимущества по сравнению с дуплетами (FOLFOX, FOLFIRI).

Вторая линия терапии

Продолжение антиангиогенной терапии любым из трех препаратов (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) после прогрессирования на первой линии с бевацизумабом увеличивает ВБП и ОВ. Выбирая между ними для второй линии в отсутствии их прямых сравнений, можно ориентироваться на практически идентичные выигрыши в отношении ОВ (*исследования TML*[12], *BEBYP*[13], *VELOUR*[14], *RAISE*[15]), меньшую токсичность бевацизумаба по сравнению с афлиберцептом и наименьшую стоимость бевацизумаба по сравнению с остальными двумя антителами.

Третья линия терапии

В качестве третьей линии терапии наиболее оптимальным является применение таргетной терапии, направленной на мутацию BRAF. При КРР это должно включать в себя BRAF ингибитор в комбинации с анти-EGFR антителом (для ингибирования активации пути EGFR за счет обратной связи). К данной терапии возможно добавление как иринотекана, так и МЕК-ингибитора, хотя их вклад в эффективность окончательно не определена.

Четвертая линия терапии

По данным исследований III фазы регорафениб показал достоверное увеличение ОВ у пациентов, рефрактерных к стандартной терапии (*исследования III фазы CORRECT*[16]*, CONCUR*[17]*, IMblaze370*[18]*, исследования реальной клинической практики COREC*[19]*, REBECCA*[20]*, Японское постмаркетинговое исследование*[21]*, CORRELATE*[22]*, Итальянское когортное исследование*[23]*, RECORA*[24]*, REALITY*[25]). Мутационный профиль опухоли не влиял на эффективность регорафениба.

Пятая линия терапии

Возможность повторного применения ХТ даже в случае прогрессирования на ней – rechallenge - описана в небольших ретроспективных исследованиях (*обзорная статья Gianluca Mauri*[47]).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Yoshino T. et al., Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial, DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1 Journal of Clinical Oncology 40, no. 17_suppl (June 10, 2022) LBA1-LBA1. Published online June 08, 2022
2. Stintzing S. et al., FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial, Lancet Oncol 2016 Oct;17(10):1426-1434; doi: 10.1016/S1470-2045(16)30269-8. Epub 2016 Aug 27.
3. Venook A.P. et al, CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC), DOI: 10.1200/jco.2014.32.18_suppl.lba3 Journal of Clinical Oncology 32, no. 18_suppl Published online June 20, 2014.
4. Aranda E. et al, First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study, Eur.J.Cancer, 2018 Sep;101:263-272; doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.024. Epub 2018 Jul 24.
5. Munemoto Y. et al, SAPPHIRE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer; / European Journal of Cancer 119 (2019) 158-167; https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.006
6. Boige V. et al., Maintenance treatment with cetuximab versus observation in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Results of the randomized phase II PRODIGE 28-time UNICANCER study; DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.15 Journal of Clinical Oncology 39, no. 3_suppl (January 20, 2021) 15-15, Published online January 22, 2021.
7. Wasan H. et al., Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for fi rst-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial, Lancet Oncol 2014; 15: 631–39 Published Online April 3, 2014 http://dx.doi.org/10.1016/ S1470-2045(14)70106-8
8. Pietroantonio F. et al., Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer A Phase 2 Randomized Clinical Trial; JAMA Oncol. 2019;5(9):1268-1275. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1467 Published online July 3, 2019
9. Modest D.P. at al., Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212); DOI: 10.1200/JCO.21.01332 Journal of Clinical Oncology 40, no. 1 (January 01, 2022) 72-82. Published online September 17, 2021.
10. Ciardello F. et al., Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX, Annals of Oncology 2016 Jun;27(6):1055-1061.doi: 10.1093/annonc/mdw136. Epub 2016 Mar 21.
11. Qiu T. et al, Subsequent anti-VEGF therapy after first-line anti-EGFR therapy improved overall survival of patients with metastatic colorectal cancer; OncoTargets and Therapy 2018:11 465–471

12. Bannouna J. at al, Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial; Lancet Oncol 2013; 14: 29–37 Published Online November 16, 2012 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70477-1
13. Masi G. at al, Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial; Annals of Oncology 26: 724–730, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv012 Published online 18 January 2015
14. Van Cutsem E. at al, Aflibercept Plus FOLFIRI vs. Placebo Plus FOLFIRI in Second-Line Metastatic Colorectal Cancer: a Post Hoc Analysis of Survival from the Phase III VELOUR Study Subsequent to Exclusion of Patients who had Recurrence During or Within 6 Months of Completing Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy; Targeted Oncology (2016) 11:383–400; DOI 10.1007/s11523-015-0402-9
15. Tabernero J. et al, RAISE: A randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (CRC) progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab (bev), oxaliplatin (ox), and a fluoropyrimidine (fp), Journal of Clinical Oncology 2015 33:3_suppl, 512-512
16. Grothey A, Van Cutsem E, et al, Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; Lancet Oncology 2013;381:303–312; doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22.
17. Li J, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial; Lancet Oncology 2015;16:619–629; doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7. Epub 2015 May 13.
18. Eng C, et al; Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial; Lancet Oncol 2019;20:849–861; doi: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0. Epub 2019 Apr 16
19. Novakova-Jiresova A., Kopeckova K. et al., Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer: An Analysis of a Registry-Based Cohort of 555 Patient; Cancer Management Research 2020 Jul 3;12:5365-5372; doi: 10.2147/CMAR.S255332. eCollection 2020
20. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. BMC Cancer. 2016;16:412
21. Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. Oncologist. 2019;24(7):e450-e457
22. Ducreux M. et al, Outcomes by tumor location in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG): Final analysis from the prospective, observational CORRELATE study; Journal of Clinical Oncology 2019 37:4_suppl, 539-539
23. Del Prete S, et al. Adherence and safety of regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer: observational real-life study; Future Oncology 2017;13:415–423; doi: 10.2217/fon-2016-0421. Epub 2016 Oct 26
24. Schulz H, et al; Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study.; Journal of Clinical Oncology 2018 36:4_suppl, 748-748
25. Lai L, et al. Long Term Survival With Regorafenib: REALITY (Real Life in Italy) Trial - A GISCAD Study; Clin Colorectal Cancer 2021;20:e253–e262

26. Liu et al., E-rechallenge, MD Anderson Cancer Center Analysis BMC Cancer (2015) 15:713)
27. Masuishi, T., Tsuji, A., Kotaka, M. et al. Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08. Br J Cancer 123, 1490–1495 (2020). https://doi.org/10.1038/s41416-020-01042-w
28. Sartore-Bianchi A. et al, Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial., Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 3506-3506
29. Rossini D. et al, Liquid biopsy to predict benefit from rechallenge with cetuximab (cet) + irinotecan (iri) in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients (pts) with acquired resistance to first-line cet+iri: Final results and translational analyses of the CRICKET study by GONO., Journal of Clinical Oncology 2018 36:15_suppl, 12007-12007
30. IMPROVE Intervention Trial Implementing Non-invasive Circulating Tumor DNA Analysis to Optimize the Operative and Postoperative Treatment for Patients With Colorectal Cancer; NCT03748680
31. Nagase M. et al, The impact of early tumor shrinkage on survival in WJOG4407G trial, a randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab in first-line treatment for metastatic colorectal cancer.
32. Shitara K, et al, Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. Cancer Sci. 2016 Dec;107(12):1843-1850. doi: 10.1111/cas.13098. PMID: 27712015; PMCID: PMC5198953.
33. Hecht at al, SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2015 Jun;14(2):72-80. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.009. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25982297.
34. Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, Bouché O, Deplanque G, Borel C, François E, Conroy T, Ghiringhelli F, des Guetz G, Seitz JF, Artru P, Hebbar M, Stanbury T, Denis MG, Adenis A, Borg C. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jan 1;5(1):83-90. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4465. PMID: 30422156; PMCID: PMC6440242.
35. Shitara K, Yamanaka T, Denda T, et al. REVERCE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. Ann Oncol. 2019;30(2):259-265.
36. Cascinu et al., Treatment sequence with either irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 or the reverse strategy in metastatic colorectal cancer patients progressing after first-line FOLFIRI/bevacizumab: An Italian group for the study of Gastrointestinal Cancer phase III, randomized trial comparing two sequences of therapy in colorectal metastatic patients, European Journal of Cancer; volume 83, p106-115, September 2017; https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.029
37. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, de Jongh FE, Erdkamp FL, Erjavec Z, van der Torren AM, Tol J, Braun HJ, Nieboer P, van der Hoeven JJ, Haasjes JG, Jansen RL, Wals J, Cats A, Derleyn VA, Honkoop AH, Mol L, Punt CJ, Koopman M. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1843-52. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25862517.
38. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, Al-Batran SE, Lange T, Dietrich G, Stoehlmacher J, Tannapfel A, Reinacher-Schick A, Quidde J, Trarbach T, Hinke A, Schmoll HJ, Arnold D. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus

fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1355-69. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00042-X. Epub 2015 Sep 8. Erratum in: Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):e589. PMID: 26361971.
39. Tournigand C et al., OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study, Journal of Clinical Oncology 2006 24:3, 394-400
40. Calegari MA 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)., Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, 3556-3556
41. Yoshino T. at al., Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial.; Journal of Clinical Oncology 2022 40:17_suppl, LBA1-LBA1
42. Saltz LB, et al, Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. J Clin Oncol. 2007 Oct 10;25(29):4557-61. doi: 10.1200/JCO.2007.12.0949. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17876013.
43. Bekaii-Saab T.,. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S136-S196. 10.1016/annonc/annonc1048
44. Siena S at al, Final Results of the HERACLES trial in HER2 amplified colorectal cancer; Annals of Oncology 27 (Supplement 4): iv39–iv54, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw335.1
45. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, Swanton C, Kurzrock R, Burris H, Sweeney C, Bose R, Spigel DR, Beattie MS, Blotner S, Stone A, Schulze K, Cuchelkar V, Hainsworth J. 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. PMID: 30857956; PMCID: PMC6781620.
46. Siena S. et al; DESTINY-CRC01 investigators. 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. PMID: 33961795.
47. Mauri G. et al, Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer: Systematic review and future research opportunities, Cancer Treatment Review, 91(2020) 102112
48. Kostek O. et al, Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer?, Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2019) 83:115–122; https://doi.org/10.1007/s00280-018-3713-6
49. Cremolini C, et al., Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2020 Aug 20:JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225. Epub ahead of print. PMID: 32816630.