



Третья линия терапии больных метастатическим колоректальным раком: регорафениб или повторное назначение препаратов? Обзор литературы

И.В. Рыков^{✉1}, В.А. Чубенко²

¹ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

На сегодняшний день с целью контроля роста опухоли и попытки увеличения продолжительности жизни больных лечение метастатического колоректального рака предполагает непрерывную лекарственную терапию, так называемый подход "continuum of care". Особенностью является ограниченная доступность и недостаточное число 3-й и последующих линий лечения. Основными вариантами терапии резистентных форм метастатического колоректального рака в реальной практике являются чередование режимов химиотерапии, таргетных препаратов, назначение регорафениба. На выбор тактики лечения влияют состояние пациента, предшествующее лечение и его эффективность, молекулярный статус опухоли. Правильная последовательность использования таких подходов в настоящий момент четко не определена и является предметом множества дискуссий и ретроспективных исследований. В статье рассмотрены основные тенденции назначения таргетной антиангиогенной терапии для данной категории больных.

Ключевые слова: колоректальный рак, continuum of care, регорафениб, последовательность терапии, таргетная терапия

Для цитирования: Рыков И.В., Чубенко В.А. Третья линия терапии больных метастатическим колоректальным раком: регорафениб или повторное назначение препаратов? Обзор литературы. Современная Онкология. 2022;24(2):204–208. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201555

REVIEW

The third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: regorafenib or repeated administration of drugs? A review

Ivan V. Rykov^{✉1}, Viacheslav A. Chubenko²

¹Saint Petersburg Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (oncology-oriented), Saint Petersburg, Russia

Abstract

To this date, the treatment of metastatic colorectal cancer involves continuous drug therapy, the so-called "continuum of care" approach in order to control of tumor growth and try to increase life expectancy for patients. The characteristic is the limited availability and insufficient number of third- and subsequent-line therapy. The main options for the treatment of resistant forms of metastatic colorectal cancer in real practice are the alternation of chemotherapy regimens, targeted drugs and the application of regorafenib. The choice of the treatment tactics is influenced by the patient's condition, the previous treatment and the efficacy, the molecular status of the tumor. The correct sequence of use of such approaches is currently not clearly defined and is the subject of many discussions and retrospective studies. The article discusses the main trends in the application of targeted antiangiogenic therapy for this category of patients.

Keywords: colorectal cancer, continuum of care, regorafenib, the sequence of therapy, targeted therapy

For citation: Rykov IV, Chubenko VA. The third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: regorafenib or repeated administration of drugs? A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):204–208. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201555

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рыков Иван Владимирович** – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием онкологии и паллиативной помощи ФГБУЗ «СПб клиническая больница РАН». E-mail: rykov.ivan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8250-8144

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. онкологическим химиотерапевтическим отд-нием (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей ГБУЗ СПб КНпЦСМП(о). E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

✉ **Ivan V. Rykov** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Hospital RAS. E-mail: rykov.ivan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8250-8144

Viacheslav A. Chubenko – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (oncology-oriented). E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

По распространенности колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место в мире. Несмотря на определенный прогресс медицины в контексте этой медицинской проблемы, практически у всех пациентов с метастатическими формами рака развивается резистентность к проводимому лечению, а выбор 3-й и последующих линий терапии по-прежнему невелик [1].

Хотя КРР по-прежнему чаще всего диагностируется у пожилых людей, данные последней статистики говорят, что показатель заболеваемости КРР снижается примерно на 5% в год у взрослых в возрасте 65 лет и старше и уменьшается на 1,4% в год у взрослых в возрасте от 50 до 64 лет. Между тем уровень заболеваемости увеличивается почти на 2% в год у взрослых моложе 50 лет. Это увеличение в значительной степени связано с ростом количества случаев рака прямой кишки. Около 11% всех колоректальных диагнозов приходится на людей в возрасте до 50 лет [2].

Статистика развитых стран мира свидетельствует о неуклонном росте впервые выявленных случаев рака толстой и прямой кишки по сравнению со злокачественными опухолями любой другой локализации, кроме рака легкого. В мире в целом заболеваемость неодинакова: самые высокие показатели зафиксированы в Австралии и Новой Зеландии, Европе и Северной Америке, а самые низкие – в Африке, Центральной и Южной Азии. Такие географические различия, по всей видимости, определяются степенью влияния факторов риска КРР – особенностей диеты, вредных привычек, экологических факторов на фоне генетически обусловленной восприимчивости к развитию данного вида рака [2].

В России КРР занимает одну из ведущих позиций. Среди мужчин, заболевших злокачественными новообразованиями, КРР находится на 3-м месте после рака легкого и желудка, а среди женщин – после рака молочной железы и рака кожи. Тревожным фактом является высокий уровень летальности на 1-м году жизни после постановки диагноза, обусловленный тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) уже имеют более 70% пациентов с раком ободочной кишки и более 60% пациентов с раком прямой кишки, при этом хирургическому лечению подвергаются около 40% больных [3].

В США ежегодно регистрируют приблизительно 140 тыс. новых случаев болезни и около 50 тыс. летальных исходов по поводу КРР. Удивительно, но именно в США отмечается медленная, но постоянная тенденция к снижению заболеваемости КРР, а показатели выживаемости – одни из самых высоких в мире. Данные отчетности Национального института рака США показывают, что 61% пациентов с этим диагнозом преодолели 5-летнюю выживаемость [1].

Несмотря на активное развитие методов лечения онкологических заболеваний и появление новых опций терапии, включая таргетную и иммунотерапию, лечение КРР в 3-й и последующих линиях является проблемой. Это связано с ограниченным количеством доступных опций, зарегистрированных в России, и недостаточным количеством данных по применению уже существующих препаратов. Основными вариантами лечения в реальной практике являются чередование режимов химиотерапии, таргетных препаратов, назначение регорафениба. На выбор тактики лечения влияют состояние пациента, предшествующая терапия и ее эффективность, молекулярный статус опухоли.

В лечении метастатического КРР (мКРР) в значительной степени отказались от классического понимания «линий» в пользу так называемого «непрерывного подхода» – continuum of care. При таком подходе считается допустимым делать промежутки в лечении, проводить менее интенсивную поддерживающую терапию, а также возвращаться к ранее применявшимся химиопрепаратам, например в сочетании с другими биологическими агентами. Это является обоснованием для повторного назначения цитостатиков, если ранее отмечался положительный эффект от их применения.

Как правило, к 3-й линии терапии пациенту с мКРР уже назначены схемы химиотерапии, содержащие фторпирими-

дины с оксалиплатином и/или иринотеканом и таргетные препараты из группы анти-EGFR и анти-VGF. Эти препараты также могут использоваться в поддерживающем режиме: анти-EGFR (цетуксимаб и панитумумаб) для пациентов с диким типом *RAS/RAF* и антиангиогенные (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) совместно с химиотерапией.

Появляется все больше таких биомаркеров для лекарственного воздействия, как, например, микросателлитная нестабильность, слияние генов *NTRK*, *HER2*-экспрессия, мутация *KRAS G12C*. Соответственно, когортам пациентов с мКРР осуществляют индивидуализированное лечение в соответствии с молекулярным типом их опухоли. Но, к сожалению, на данный момент таких пациентов меньшинство, и возможности генетического тестирования позволяют проводить рутинно только анализ генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и оценивать *MSI* и *HER2* (для пациентов с диким типом *RAS/RAF*).

В случае развития резистентности к первым 2 линиям терапии современные рекомендации предлагают использовать несколько стратегий выбора дальнейшего лечения, включающих повторное назначение препаратов или схем, поиск редких и экспериментальных мишеней (*NTRK*, *MSI*, *MGMT*, *PIK3CA*, *ALK* и т.д.) и применение зарегистрированных препаратов 3-й линии – регорафениба и *TAS-102* (не зарегистрирован в России) [4, 5].

Правильная последовательность использования таких подходов в настоящий момент четко не определена и является предметом множества дискуссий и ретроспективных исследований.

В работах, оценивающих эффективность применения ранее использованных схем, существуют разночтения в понимании, но чаще всего выделяют 3 варианта повторного назначения препаратов [6]:

- если ранее на этом препарате было зарегистрировано прогрессирование (rechallenge, как правило, в отношении таргетных препаратов; retreatment, как правило, при использовании химиотерапии);
- если ранее применение было прервано не из-за прогрессирования, а, например, в связи с токсичностью или запланированным перерывом (reinduction).

Второй подход имеет наибольшую доказательную базу, включающую рандомизированные исследования. Классический пример реиндукции – это исследования *OPTIMOX1\2*, где оксалиплатин назначали вновь после запланированного перерыва при прогрессировании на поддерживающем использовании 5-Фторурацила [7].

Несмотря на то что большинство исследований включали группы пациентов с реиндукцией, во многих из них группы были смешанные, что затрудняет анализ.

В лечении пациентов с диким статусом рецептора *RAS* в реальной клинической практике часто прибегают к повторному назначению ингибиторов рецептора *EGFR*, речелленджу. Данный подход имеет научную обоснованность, но для его выбора требуется отбирать пациентов.

Одной из причин, почему не все получают пользу от повторного назначения анти-EGFR-препарата, является приобретенная во время лечения *KRAS*-мутация, из-за чего опухоль становится нечувствительна к воздействию на мишень *EGFR*. У части пациентов на фоне 2-й линии терапии вновь появляется чувствительный клон клеток.

В исследовании *CRICKET* для селекции пациентов ученые использовали жидкостную биопсию и продемонстрировали, что в случаях мутации *KRAS* в плазме опухоль была нечувствительна и результаты были хуже при терапии цетуксимабом. Те же пациенты с *RAS* дикого типа получали наибольшую пользу от речелленджа (рис. 1) [8].

В исследовании *CAVE* цетуксимаб + авелумаб назначали предлеченным пациентам, у которых отмечалась клиническая польза от анти-EGFR-препаратов в 1-й линии. Аналогично ученые показали, что наилучший эффект был у пациентов без мутаций *RAS/BRAF* в циркулирующей в плазме ДНК.

Данный метод недоступен для широкого применения в клинической практике, поэтому реально используются клинические данные, например длительность без предшествующей терапии анти-EGFR-препаратом. Так, в исследовании JACCRO CC-08 авторы продемонстрировали при повторном назначении цетуксимаба 3-месячную 44% выживаемость без прогрессирования (ВБП). Стоит, однако, отметить, что у пациентов с более длительным интервалом без цетуксимаба показатели эффективности были лучше – ВБП 4,6 мес против 2,1 мес, а общая выживаемость (ОВ) – 14,3 мес против 6,3 мес (рис. 2) [9].

Несколько ретроспективных и одноруканных проспективных исследований оценили возможность повторного использования химиопрепаратов. В исследовании II фазы M. Suenaga и соавт. (RE-OPEN) включили пациентов с резистентными формами заболевания, ранее получивших оксалиплатин и иринотекан и достигших контроля над болезнью (стабилизации или ответа) на 1-й линии терапии в течение минимум 6 мес. При повторном назначении оксалиплатин-содержащих режимов ВБП составила 3,2 мес (рис. 3), а ОВ – 9,8 мес. При этом частота ответа на лечение – 6,1% (рис. 4) [10].

В других аналогичных, в основном ретроспективных, исследованиях ВБП составляла от 1,7 до 9 мес, а ОВ – от 6 до 12 мес [11–14].

Такие существенные различия в результатах можно объяснить гетерогенностью включенных пациентов, поскольку не все из них получали стандартные линии терапии, и максимум прибавки к ВБП наблюдался в группах пациентов, где не было прогрессирования на одной из ранее проведенных линий терапии. Именно поэтому в клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети речеллендж рассматривается как возможная опция, в случае если перерыв в лечении не был связан с прогрессированием (запланированный перерыв, предпочтения пациента или токсичность).

Для пациентов, которым ранее назначали фторпиримидин-, иринотекан-, оксалиплатин-содержащие режимы, анти-EGFR и антиангиогенные препараты, у которых отмечается прогрессирование заболевания на этом фоне, но сохраняется удовлетворительный соматический статус, оптимальной зарегистрированной опцией лечения является регорафениб.

Активность препарата при рефрактерном мКРР была показана в исследовании CORRECT, в котором 760 пациентов с прогрессированием заболевания после нескольких стандартных линий терапии были рандомизированы в группу наилучшей поддерживающей терапии плюс регорафениб (160 мг перорально 1 раз в день в течение 3 из 4 нед) или плацебо. Пациенты, получавшие регорафениб, имели умеренное, но статистически значимое увеличение медианы ОВ (6,4 по сравнению с 5 мес), а также лучший показатель контроля над заболеванием (41% против 15%). К сожалению, в группе регорафениба только у 1% пациентов отмечался частичный регресс опухоли, а токсичность 3–4-й степени была значимо выше.

Результаты исследования CORRECT также были подтверждены в группе пациентов с мКРР в азиатской популяции в исследовании CONCUR, в которое были включены 760 пациентов, ранее получавших оксалиплатин, иринотекан, фторпиримидины, анти-VGF- и анти-EGFR-препараты (при отсутствии RAS-мутации). Группа пациентов, получавших регорафениб, имела достоверно большие ВБП и ОВ в сравнении с группой плацебо (ВБП – 3,2 и 1,7 мес, отношение рисков – ОР 0,31; $p < 0,0001$; ОВ – 8,8 и 6,3 мес в группе регорафениба и плацебо соответственно, ОР=0,55; $p = 0,0002$); рис. 5 [15].

Позже несколько исследований реальной клинической практики также показали эффективность регорафениба вне зависимости от статуса RAS/RAF и ранее проведенного лечения.

Принимая во внимание высокую частоту возможных нежелательных явлений на фоне терапии при использовании

Рис. 1. Модель Каплана-Мейера: а – оценка ВБП; б – оценка ОВ в соответствии со статусом RAS и BRAF циркулирующей ДНК опухоли (цДНК).
Fig. 1. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (a) and overall survival (b) according to RAS and BRAF circulating tumor DNA (ctDNA) status.

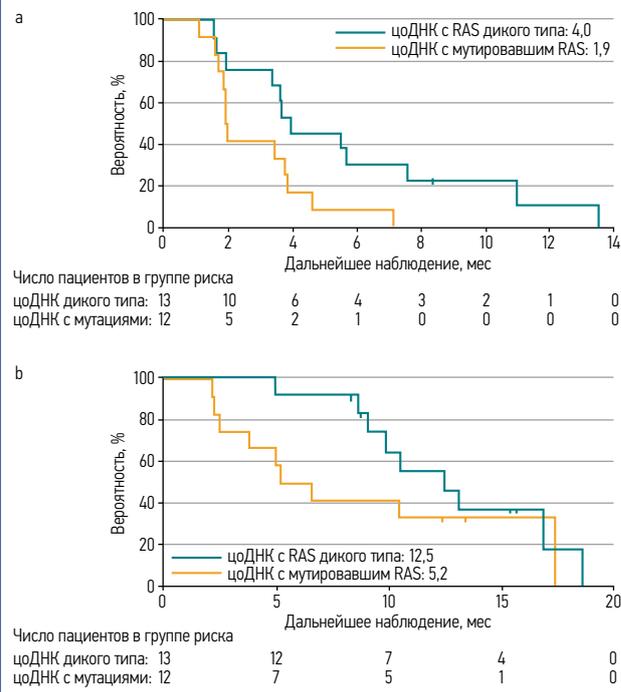
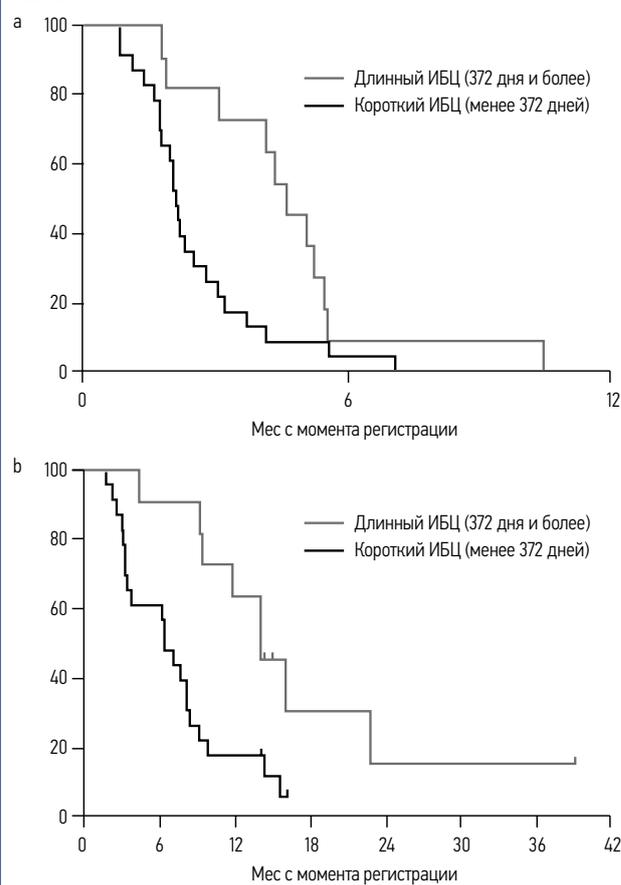
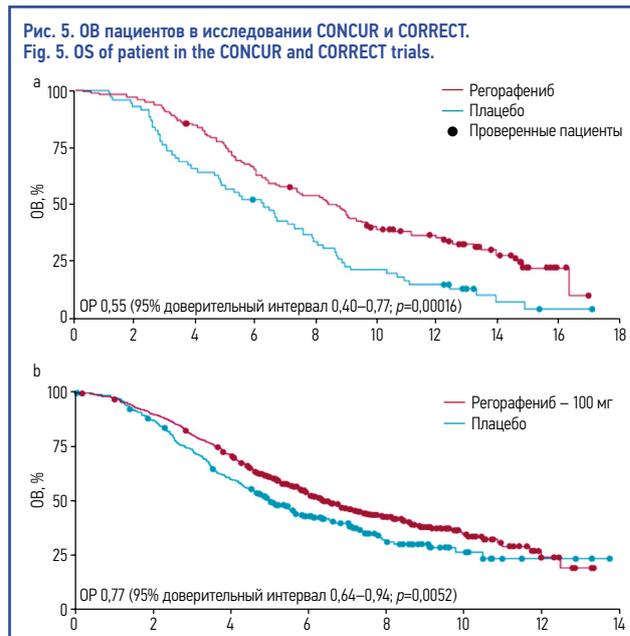
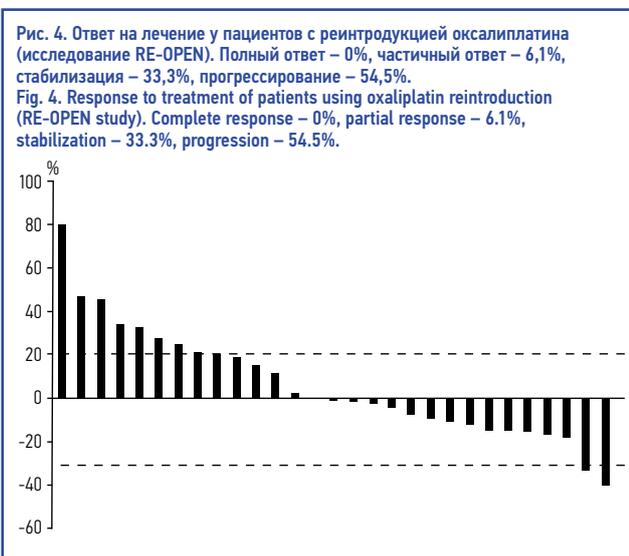
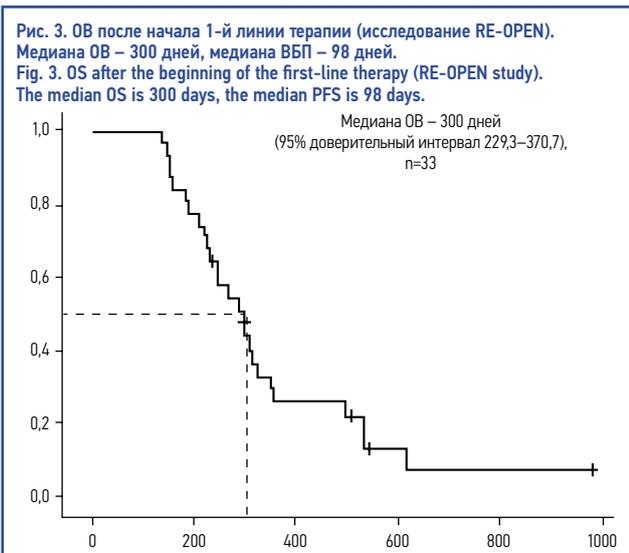


Рис. 2. Оценка по длительности интервала без цетуксимаба (ИБЦ): а – медиана ВБП 4,6 мес в группе с длинным ИБЦ и 2,1 мес в группе с коротким ИБЦ (ОР 0,40; 95% доверительный интервал 0,18–0,86; $p = 0,020$); б – медиана ОВ 14,6 мес в группе с длительным ИБЦ и 6,3 мес в группе короткого ИБЦ (ОР 0,31; 95% доверительный интервал 0,13–0,74; $p = 0,008$).
Fig. 2. Progression-free survival (a) and overall survival (b) by cetuximab-free interval.





для подтверждения этих результатов и определения оптимальной последовательности терапии.

Заключение

Несмотря на развитие резистентности к основным линиям терапии, многие пациенты при прогрессировании имеют удовлетворительный общесоматический статус и хотят продолжать лечение. Продолжение терапии позволяет увеличить выживаемость пациентов с резистентным мКРР. Наиболее оправданными представляются 3 основных стратегии – поиск новых мишеней с использованием таргетных препаратов, использование зарегистрированных препаратов для 3-й линии терапии (регорафениб) и повторное назначение ранее эффективных схем после их прекращения не по причине прогрессирования.

Оптимальная последовательность возможностей поздних линий терапии в настоящий момент не определена и должна определяться индивидуально, с учетом ранее проведенного лечения, состояния и предпочтения пациента.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Конфликт интересов. Статья опубликована при научно-медицинской поддержке АО «Байер».

полных доз регорафениба, были проведены исследования по модификации терапии.

Постепенная эскалация доз позволила достичь меньшей токсичности при сохранении эффективности. В настоящее время подход с постепенной эскалацией дозы регорафениба наиболее часто применяется в клинической практике [4].

Одним из важных вопросов является последовательность использования опций терапии поздних линий, в частности порядок использования речелленджа или регорафениба. На сегодняшний день нет результатов проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих эти подходы.

В небольшом ретроспективном исследовании O. Köstek и соавт. [16] показано преимущество использования речелленджа в 3-й линии терапии у пациентов с мКРР. В исследовании включали пациентов с ранее зарегистрированным ответом на лечение в течение минимум 3 мес, которые получили стандартные линии терапии. ВБП и ОВ при использовании повторного назначения ранее эффективных схем составили 9,2 и 12 мес против 3,4 и 6,6 мес для группы, получавшей регорафениб. Однако, учитывая ретроспективный характер выборки и отсутствие стратификации по причине прекращения предыдущих линий терапии, требуется провести рандомизированные проспективные исследования

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. GLOBOCAN 2020 (IARC). Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> Accessed: 14.02.2022.
- Трякин А.А. Место регорафениба в лечении метастатического колоректального рака. *Современная Онкология*. 2016;18(2):52-6 [Tryakin AA. The role of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(2):52-6 (in Russian)].
- Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Локализация первичной опухоли толстой кишки: есть ли принципиальные отличия? *Онкологическая колопроктология*. 2017;7(3):35-48 [Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tjulandin SA. Localization of the primary tumor of the colon: are there essential differences? *Colorectal Oncology*. 2017;7(3):35-48]. DOI:10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48
- Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):330-72 [Fedyanin Mlu, Achkasov SI, Bolotina LV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo soedineniia. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2021;11(3s2-1):330-72 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Updates in Version 1.2022 of the NCCN Guidelines for Colon Cancer from Version 3.2021.
- Hanovich E, Asmis T, Ong M, Stewart D. Rechallenge Strategy in Cancer Therapy. *Oncology*. 2020;98(10):669-79. DOI:10.1159/000507816
- Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5727-33. DOI:10.1200/JCO.2009.23.4344
- Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients with RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer with Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):343-50. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5080
- 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*. 2020;123(10):1490-5. DOI:10.1038/s41416-020-01042-w
- Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3099-108. DOI:10.2147/DDDT.S85567
- Yang Q, Huang Y, Jiang Z, et al. Rechallenge of oxaliplatin-containing regimens in the third- or later-line therapy for patients with heavily treated metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:2467-73. DOI:10.2147/OTT.S154220
- Fernandes GDS, Braghiroli MI, Artioli M, et al. Combination of Irinotecan, Oxaliplatin and 5-Fluorouracil as a Rechallenge Regimen for Heavily Pretreated Metastatic Colorectal Cancer Patients. *J Gastrointest Cancer*. 2018;49(4):470-5. DOI:10.1007/s12029-017-0001-3
- Townsend AR, Bishnoi S, Broadbridge V, et al. Rechallenge with oxaliplatin and fluoropyrimidine for metastatic colorectal carcinoma after prior therapy. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(1):49-52. DOI:10.1097/COC.0b013e31823fe40e
- Sgouros J, Aravantinos G, Dragasis S, et al. Reintroduction of irinotecan and oxaliplatin as a combination (IROX regimen) in heavily pretreated colorectal cancer patients – A single-center experience. *FCO*. 2013;4(3):13-8.
- Li J, Qin S, Xu R, 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 Oncol*. 2015;16(6):619-29. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70156-7
- Köstek O, Hacıoğlu MB, Sakin A, et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(1):115-22. DOI:10.1007/s00280-018-3713-6



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022