

Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и анти-EGFR таргетной терапии при метастатическом колоректальном раке

Е.С. Кузьмина^{✉1}, М.Ю. Федянин²⁻⁴, М.А. Лядова^{1,5}, Д.С. Федоринов^{1,6}, М.А. Полянский¹, С.А. Партс¹, И.А. Покатаев¹, В.Н. Галкин¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка,» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнение эффективности регорафениба и комбинации химиотерапии (ХТ) с анти-EGFR (цетуксимаб/панитумумаб) в 3-й линии лечения метастатического колоректального рака (МКРР).

Материалы и методы. Провели ретроспективный анализ проспективно ведущей базы пациентов с МКРР двух клиник Российской Федерации. В качестве основного критерия эффективности рассматривали общую выживаемость. Дополнительные критерии: выживаемость без прогрессирования (ВБП), объективный эффект (ОЭ) и частота развития токсичности. Статистическая гипотеза не предполагалась. Статистический анализ проводили с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

Результаты. В базе идентифицирован 51 пациент с морфологически подтвержденным МКРР левосторонней локализации с диким типом генов *RAS* и *BRAF*, получившие более двух линий противоопухолевой лекарственной терапии с 2010 по 2021 г., одна из которых включала анти-EGFR антитела в 3-й и последующих линиях лечения. Отобраны 30 пациентов, которым в 3-й линии проводили терапию регорафенибом, и 21 пациент, у которых в качестве 3-й линии назначена ХТ в комбинации с анти-EGFR, из них повторное назначение анти-EGFR выполнено у 7 пациентов, 14 пациентов получали анти-EGFR впервые. Медиана общей выживаемости с даты начала 3-й линии в группе ХТ в комбинации с анти-EGFR была нумерически выше [21 мес, доверительный интервал (ДИ) 9,0–32,9 мес], чем в группе регорафениба (10 мес, ДИ 2,4–17,5 мес); $p=0,1$ по Log Rank (Mantel–Cox); $p=0,2$ по Breslow–Wilcoxon; $p=0,3$ (Tarone–Ware). ВБП также была выше в группе ХТ с анти-EGFR (6 мес, ДИ 3,8–8,2 мес), чем в группе регорафениба (3 мес, ДИ 1,2–4,7 мес); $p=0,05$ по Breslow–Wilcoxon. ОЭ на терапии 3-й линии описан у 57,1% ($n=12$) пациентов в группе ХТ с анти-EGFR, в группе регорафениба значительно реже – 10,3% ($n=3$) пациентов ($p=0,001$). Токсичность лекарственной терапии всех степеней в группе регорафениба описана у 86,2% ($n=25$) пациентов, тогда как в группе ХТ с анти-EGFR значительно реже – у 52,4% ($n=11$) пациентов ($p=0,01$).

Заключение. В сравнении с регорафенибом назначение комбинации ХТ с анти-EGFR-препаратами в 3-й линии лечения пациентов с левосторонним МКРР с диким типом генов *RAS* и *BRAF* ассоциировано с лучшей ВБП и частотой ОЭ при значимо меньшей токсичности.

Ключевые слова: колоректальный рак, регорафениб, химиотерапия, анти-EGFR, ретроспективное исследование

Для цитирования: Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Лядова М.А., Федоринов Д.С., Полянский М.А., Партс С.А., Покатаев И.А., Галкин В.Н. Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и анти-EGFR таргетной терапии при метастатическом колоректальном раке. Современная Онкология. 2024;26(3):341–347. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202889

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кузьмина Евгения Сергеевна – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отд-нием химиотерапии №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: kuz011@mail.ru; SPIN-код: 9668-5733

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка», ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. каф. онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 4381-5628

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8220-2854

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог отд-ния химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ст. лаборант ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 1079-8460

Полянский Максим Александрович – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния химиотерапии №2 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

[✉]Evgeniya S. Kuzmina – oncologist, Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». E-mail: kuz011@mail.ru; ORCID: 0009-0007-2856-5176

Mikhail Fedyanin – D. Sci. (Med.), Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education». ORCID: 0000-0002-9558-5579

Denis S. Fedorinov – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-5516-7367

Maxim A. Polyanskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0002-4402-5579

Comparison of efficacy and safety of regorafenib and anti-EGFR targeted therapy in metastatic colorectal cancer: A retrospective study

Evgeniya S. Kuzmina^{✉1}, Mikhail Fedyanin²⁻⁴, Marina A. Lyadova^{1,5}, Denis S. Fedorin^{1,6}, Maxim A. Polyanskiy¹, Sergey A. Parts¹, Ilya A. Pokataev¹, Vsevolod N. Galkin¹

¹Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

⁵Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia;

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare the efficacy of regorafenib and the combination of chemotherapy (CT) with anti-EGFR (cetuximab/panitumumab) in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC).

Materials and methods. A retrospective analysis of a prospective database of patients with mCRC from two clinics in the Russian Federation was conducted. Overall survival was considered the primary efficacy criterion. Additional criteria were progression-free survival (PFS), objective effect (OE), and incidence of toxicity. No statistical hypothesis was assumed. Statistical analysis was performed using SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

Results. The database identified 51 patients with morphologically confirmed left-sided mCRC with wild-type *RAS* and *BRAF* genes who received more than two lines of antitumor drug therapy from 2010 to 2021, one of which included anti-EGFR antibodies in the third and subsequent lines of treatment. Thirty patients who received regorafenib in the third line and 21 patients who received CT in combination with anti-EGFR in the third line were selected, of which 7 patients had a history of anti-EGFR use, and 14 patients received anti-EGFR for the first time. The median overall survival from the third line initiation date in the CT group in combination with anti-EGFR was numerically higher (21 months, CI 9.0–32.9 months) than in the regorafenib group (10 months, CI 2.4–17.5 months); $p=0.1$ by log-rank test (Mantel–Cox test); $p=0.2$ by Breslow–Wilcoxon test; $p=0.3$ (Tarone–Ware test). PFS was also higher in the anti-EGFR CT group (6 months, CI 3.8–8.2 months) than in the regorafenib group (3 months, CI 1.2–4.7 months); $p=0.05$ according to Breslow–Wilcoxon test. OE of third-line therapy was reported in 57.1% ($n=12$) of patients in the CT with anti-EGFR group and significantly less often in the regorafenib group – 10.3% ($n=3$) of patients ($p=0.001$). The toxicity of drug therapy of all grades in the regorafenib group was reported in 86.2% ($n=25$) of patients, while in the CT anti-EGFR group, it was significantly less common – in 52.4% ($n=11$) of patients ($p=0.01$).

Conclusion. Compared with regorafenib, combining CT with anti-EGFR agents in the third-line treatment of patients with left-sided mCRC with wild-type *RAS* and *BRAF* genes is associated with better PFS and the frequency of OE with significantly less toxicity.

Keywords: colorectal cancer, regorafenib, chemotherapy, anti-EGFR, retrospective study

For citation: Kuzmina ES, Fedyanin M, Lyadova MA, Fedorin DS, Polyanskiy MA, Parts SA, Pokataev IA, Galkin VN. Comparison of efficacy and safety of regorafenib and anti-EGFR targeted therapy in metastatic colorectal cancer: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):341–347. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202889

Введение

Учитывая значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в терапии метастатического колоректального рака (мКРР), все большее число больных сохраняют хороший соматический статус после прогрессирования во 2-й линии терапии и нуждаются в назначении терапии 3-й линии [1]. Стандартным лечением 3-й линии в Российской Федерации считается регорафениб, показавший преимущество в общей выживаемости (ОВ) у больных мКРР после прогрессирования на оксалиплатине, иринотекане, антиангиогенных препаратах и EGFR-ингибиторах (при диком типе *RAS*) по сравнению с плацебо [2]. Однако небольшая эффективность и высокая токсичность регорафениба определяют необходимость поиска новых, более эффективных опций терапии 3-й линии. Как одна из них рассматривается возможность повторного назначения ранее

эффективных схем лечения [3, 4]. Наша группа уже проводила ретроспективное многоцентровое исследование по сравнению эффективности регорафениба и повторного назначения применявшихся ранее схем лечения. Мы не выявили отличий в ОВ у больных, получавших регорафениб или реинтродукцию в 3-й линии лечения. Однако выживаемость без прогрессирования (ВБП) была достоверно лучше в группе реинтродукции при меньшей токсичности [5]. Наличие опций, одинаково влияющих на ОВ, ставит вопрос о поиске подгрупп пациентов, которые выиграют от того или иного подхода. Известно, что при левосторонней локализации у пациентов с диким типом генов выживаемость выше в сравнении с правосторонней локализацией и/или мутациями в генах *RAS*, *BRAF*. Это, с одной стороны, определяет возможность получения пациентом большего числа линий терапии, ожидается эффективность при назначении

Информация об авторах / Information about the authors

Партс Сергей Адольфович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 1350-6713

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 7338-9428

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 3148-4843

Sergey A. Parts – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0003-9954-4584

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0001-9864-3837

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-6619-6179

Таблица 1. Характеристика пациентов, n=51 Table 1. Patient's characteristics, n=51						
Показатель		ХТ с анти-EGFR, n=21		Регорафениб, n=30		p
		абс.	%	абс.	%	
Возраст (минимум–максимум; σ), лет		64 (48–92; 2)		60 (39–84; 2)		
Пол	женский	9	42,9	14	45,1	1,000
	мужской	12	57,0	16	54,9	
Показатель T	2	2	9,5	2	7,8	0,619
	3	9	42,9	10	37,3	
	4	10	47,6	18	54,9	
Показатель N	0	9	42,9	10	33,3	0,657
	1	9	42,9	13	43,3	
	2	3	14,3	7	23,3	
Показатель M	0	11	52,4	16	52,9	1,000
	1	10	47,6	14	47,1	
Удаление первичной опухоли	не выполнялось	2	9,5	6	20,0	0,445
	выполнялось	19	90,5	24	80,0	
Степень дифференцировки G	1	2	9,5	7	23,3	0,343
	2	18	85,7	20	66,7	
	3	1	4,8	3	10,0	
Адьювантная ХТ		9	42,9	13	43,3	1,000
Количество органов, пораженных метастазами на 3-й линии	1	6	28,6	5	16,7	0,579
	2	8	38,1	10	33,3	
	3	4	19,0	7	23,3	
	4	3	14,3	8	26,7	
Метастазы	в печень	18	85,7	20	66,7	0,193
	в легкие	15	71,4	17	56,7	0,381
	по брюшине	3	14,3	13	43,3	0,035
	в забрюшинные лимфоузлы	2	9,5	12	40,0	0,025
	в лимфоузлы средостения	1	4,8	4	13,3	0,391
	в кости	2	9,5	4	13,3	1,000
	в яичники	2	9,5	3	10,0	1,000
в головной мозг	1	4,8	2	6,7	1,000	
Локальный рецидив		1	4,8	5	16,7	0,381
Антиангиогенная терапия в 1 и 2-й линии		13	61,9	19	63,3	1,000
Анти-EGFR-антитела в 1 и 2-й линии		7	33,3	23	76,6	0,001
Не получали таргетную терапию в 1 и 2-й линии		5	23,8	1	3,3	0,070
Статус по шкале ECOG	0	5	23,8	3	10,0	0,466
	1	13	61,9	22	73,3	
	2	3	14,3	5	16,7	
	3	2	2,4	2	1,5	
Количество проведенных линий лечения	3	5	23,8	15	50,0	0,128
	4	7	33,3	19	30,0	
	5	9	42,9	6	20,0	

анти-EGFR-терапии, в том числе и реинтродукции. С другой стороны, длительный период метастатического заболевания и хороший функциональный статус являются предикторами длительного контроля болезни и при применении регорафениба. У пациентов с правосторонней локализацией опухоли и/или с мутациями в генах *RAS*, *BRAF* ситуация другая. Все это делает актуальным сравнение различных терапевтических подходов в 3-й линии лечения в отдельных подгруппах пациентов.

Цель исследования – сравнить эффективность и токсичность регорафениба и комбинации химиотерапии (ХТ)

с анти-EGFR (цетуксимаб/панитумумаб) в 3-й линии лечения пациентов с левосторонним мКРР с диким типом генов *RAS* и *BRAF*.

Материалы и методы

Источником информации являлась проспективно ведущаяся база пациентов с метастатическим раком толстой кишки двух клиник России (Онкологический центр №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» г. Москвы, ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница» г. Салехарда).

Критериями включения в исследование были:

- пациенты с морфологически подтвержденным мКРР, которым проведено не менее трех линий терапии;
- дикий тип генов *RAS*, *BRAF*, левосторонняя локализация первичной опухоли;
- 3-я линия включала или регорафениб, или анти-EGFR-антитела;
- прогрессирование заболевания после применения фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана;
- представленные в первичной медицинской документации данные по основным прогностическим факторам.

Основным критерием эффективности стала ОВ, которая рассчитывалась с даты начала 3-й линии терапии до смерти или даты последнего наблюдения.

Вторичным критерием принята ВБП, которая рассчитывалась с даты начала 3-й линии до даты прогрессирования, смерти от любой причины или даты последнего наблюдения, если событие не отмечалось.

Дополнительными поисковыми задачами выделены:

- оценка частоты объективного эффекта (ОЭ) в группах терапии регорафенибом и повторного назначения анти-EGFR-антител;
- оценка токсичности проводимого лечения с точки зрения частоты развития и степени нежелательных явлений в группах с назначением ХТ в комбинации с анти-EGFR и регорафениба.

Мы проанализировали такие факторы прогноза, как возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG, показатели оценки первичной опухоли – Т, регионарных лимфатических узлов – N, отдаленных метастазов – М, локализация метастазов, количество метастатических локусов, наличие в анамнезе адьювантной ХТ, удаление первичного опухолевого очага, хирургическое лечение метастазов.

Статистическая гипотеза не предполагалась, учитывая ретроспективный характер сбора данных и поисковый характер работы. Для расчета выживаемости применялся метод Каплана–Мейера. В зависимости от статистической ситуации сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью Log Rank теста, теста Breslow–Wilcoxon, Tarone–Ware или с помощью Cox-анализа. Для сравнения малых групп использовали χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Статистический анализ произведен с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

Результаты

Критериям включения соответствовал 51 пациент: 30 пациентов, которым в 3-й линии проводили терапию регорафенибом, и 21 пациент, которым в качестве 3-й линии назначали анти-EGFR-антитела. В последней группе всем пациентам проводили терапию в комбинации с химиопрепаратами. Как видно из табл. 1, группы не отличались по основным прогностическим признакам. Однако в группе регорафениба большее число пациентов имели метастазы по брюшине ($p=0,035$) и в забрюшинные лимфоузлы ($p=0,025$).

Группы не различались по частоте назначения анти-VEGF в 1 и/или 2-й линии ($p=1,0$). Однако различия по частоте назначения анти-EGFR-антител в 1 или 2-й линии были значимыми между группами: в группе регорафениба 23 (76,6%) пациента получали анти-EGFR в 1 или 2-й линии, в группе анти-EGFR только 7 (33,3%) пациентов ($p=0,001$), 14 пациентов получали анти-EGFR-антитела впервые. В группе регорафениба только 1 (3,3%) пациент не получал таргетную терапию в 1 и 2-й линии лечения против 5 (23,8%) пациентов в группе с анти-EGFR-антителами в 3-й линии. В 3-й линии лечения совместно с анти-EGFR-антителами 7 (33,3%) пациентов получали режим FOLFOX, по 5 (23,8%) пациентов – режим de Gramont и иринотекан, 4 (19,0%) пациента – режим FOLFIRI (рис. 1, 2).

На 4-ю линию лечения перешли 16 (53,3%) пациентов из группы регорафениба и 15 (71,4%) из группы с анти-EGFR-антителами. Из группы с анти-EGFR 7 (46,7%) пациентов получали в 4-й линии комбинацию ХТ с анти-VEGF-антителами

Рис. 1. Последовательность лечения в группе анти-EGFR 3-й линии.
Fig. 1. The treatment sequence in the 3-line anti-EGFR group.

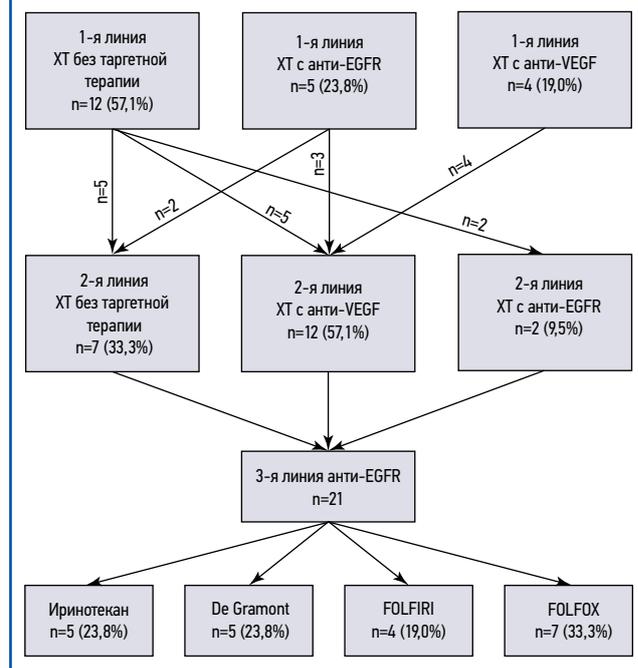
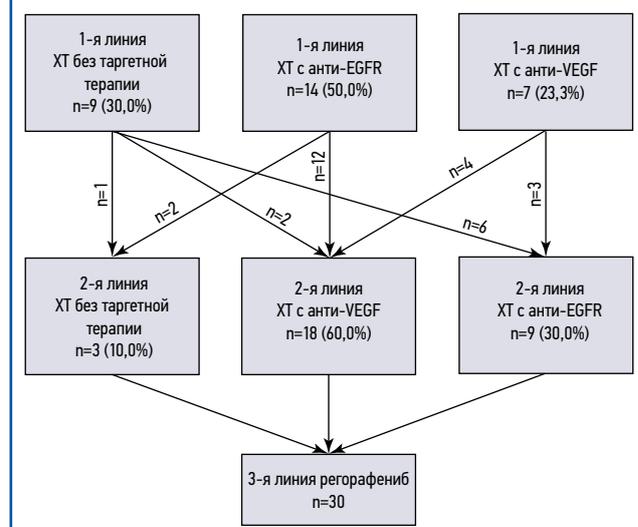


Рис. 2. Последовательность лечения в группе регорафениба в 3-й линии.
Fig. 2. The treatment sequence in the 3-line regorafenib group.



(бевацизумаб/афлиберцепт), 3 (20,0%) пациента продолжили получать анти-EGFR с ХТ, 5 (33,3%) пациентов получили терапию регорафенибом. В группе регорафениба 9 (56,2%) пациентов получили комбинацию ХТ с анти-VEGF-антителами, 4 (25,0%) пациента получили комбинацию анти-EGFR с ХТ, 3 (18,8%) пациента – только ХТ; рис. 3.

Медиана ОВ в группе ХТ в комбинации с анти-EGFR составила 21 мес (ДИ 9,0–32,9 мес), в группе регорафениба – 10 мес (ДИ 2,4–17,5 мес); рис. 4. Однако статистической значимости в разнице ОВ между группами не отмечено: $p=0,1$ по Log Rank (Mantel–Cox); $p=0,2$ по Breslow–Wilcoxon; $p=0,3$ по Tarone–Ware.

ВБП была выше в группе ХТ с анти-EGFR (6 мес, ДИ 3,8–8,2 мес), чем в группе регорафениба (3 мес, ДИ 1,2–4,7 мес; $p=0,05$ по Breslow–Wilcoxon); рис. 5.

ОЭ на терапии 3-й линии описан у 12 (57,1%) пациентов в группе реинтродукции ХТ с анти-EGFR, в группе регорафениба значимо реже – у 3 (10,0%) пациентов ($\chi^2=12,7$, $df=1$; $p=0,001$).

Токсичность лекарственной терапии всех степеней в 3-й линии лечения описана у 36 (70,5%) пациентов; в группе

Рис. 3. Последовательность лечения в 4-й линии в обеих группах.
Fig. 3. The sequence of treatment in 4 lines in both groups.

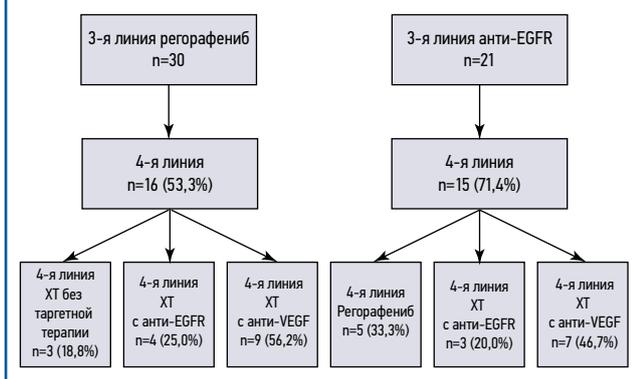


Рис. 4. Общая выживаемость.
Fig. 4. Overall survival.

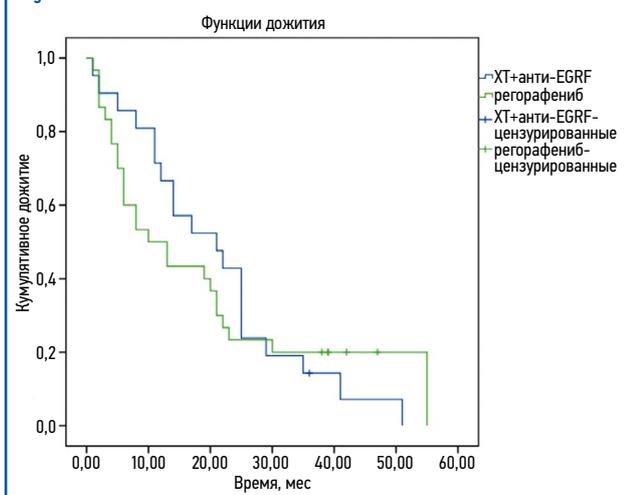
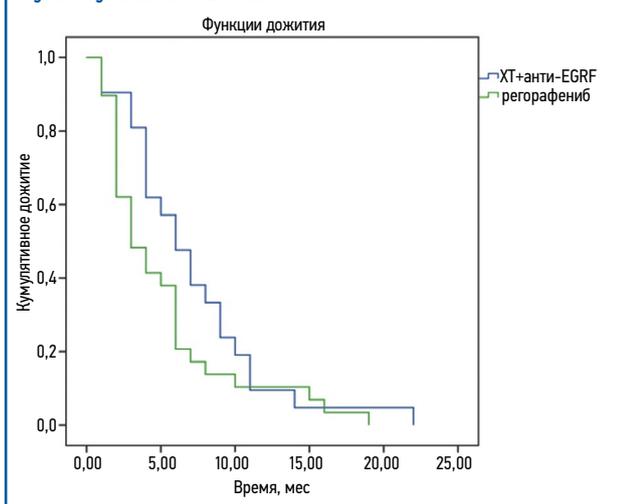


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования.
Fig. 5. Progression-free survival.



регорafenиба – у 25 (83,3%) пациентов, тогда как в группе реинтродукции ХТ с анти-EGFR значимо реже – у 11 (52,4%) пациентов ($p=0,01$); табл. 2. Наиболее часто в группе регорafenиба отмечена артериальная гипертензия всех степеней и астения (табл. 3).

Обсуждение

Мы показали преимущество в ВБП при назначении комбинации ХТ с анти-EGFR перед регорafenибом в 3-й линии лечения левостороннего мКРП с диким типом генов *RAS* и *BRAF* ($p=0,05$) при значимо меньшей токсичности ($p=0,01$).

Таблица 2. Осложнения на фоне реинтродукции ХТ с анти-EGFR и терапии регорafenибом
Table 2. Complications associated with rechallenge of chemotherapy with anti-EGFR or regorafenib

Осложнения	Повторное назначение ХТ с анти-EGFR, n=21		Регорafenиб, n=30		p	
	абс.	%	абс.	%		
Токсичность	1–2-й степени	9	42,9	20	66,7	0,150
	3–4-й степени	3	14,3	5	16,7	1,000
	Все степени	12	57,1	25	83,3	0,010

Отличия в ОВ между группами носили нумерический характер и не были статистически значимы ($p=0,1$ по Log Rank), вероятно, за счет последующих линий лечения. Процент перехода пациентов на 4-ю линию лечения достаточно высокий: 53,3% в группе регорafenиба, 71,4% в группе с анти-EGFR. В группе регорafenиба 81,2% пациентов из перешедших на 4-ю линию получали комбинацию ХТ с таргетной терапией. В группе анти-EGFR 33,3% пациентов, перешедших на 4-ю линию, получали регорafenиб, комбинацию ХТ с таргетной терапией – 66,7%.

Таким образом, в исследовании 4 пациента из группы регорafenиба перешли на анти-EGFR-антитела в 4-й линии и 5 пациентов из группы анти-EGFR в 3-й линии – на регорafenиб в 4-й. В рандомизированном исследовании II фазы REVERSE сравнивались эффективность и безопасность назначения в 3-й линии регорafenиба с последующим переходом на иринотекан + цетуксимаб и обратной последовательности для лечения пациентов с мКРП с диким типом гена *KRAS*, ранее получавших лечение оксалиплатином, иринотеканом и фторпиримидинами. Включенные в исследование пациенты ($n=101$) рандомизированы 1:1 в группу последовательного лечения регорafenибом с последующим лечением цетуксимабом ± иринотеканом [экспериментальная (RC) группа] либо в группу последовательного лечения цетуксимабом ± иринотеканом с последующим переходом на регорafenиб [контрольная группа (CR)]. Медиана ОВ была выше в группе RC и составила 17,4 мес против 11,6 мес в контрольной группе (ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,96; $p=0,0293$). Медиана ВБП в 1-й группе составила 2,4 мес в группе RC и 4,2 мес в группе CR (ОР 0,97, 95% ДИ 0,62–1,54; $p=0,91$), ВБП во 2-й группе составила 5,2 мес в группе RC и 1,8 мес в группе CR (ОР 0,29, 95% ДИ 0,17–0,50; $p<0,0001$). Медиана ВБП на протяжении всего последовательного лечения составила 9,0 мес в группе RC и 7,1 мес в группе CR (ОР 0,55, 95% ДИ 0,34–0,90; $p=0,015$). Таким образом, в данном исследовании экспериментальная последовательность продемонстрировала преимущество перед назначением анти-EGFR в 3-й линии с последующим переходом на регорafenиб [6].

Похожая работа представлена на постерной сессии ASCO в 2020 г. Авторы провели ретроспективный анализ лечения пациентов с мКРП в 3-й линии для сравнения эффективности комбинации ХТ и анти-EGFR с регорafenибом или TAS-102. Все включенные в исследование пациенты имели дикий тип генов *RAS* и *BRAF* и были стратифицированы по стороне локализации первичной опухоли. В результате анализа показано, что пациенты с правосторонней локализацией первичной опухоли не выигрывали от назначения ХТ и анти-EGFR по сравнению с регорafenибом или TAS-102 по ОВ – 9,3 мес против 9,2 мес (ОР 0,83, 95% ДИ 0,30–2,26; $p=0,696$), ВБП – 3,5 мес против 3,8 мес (ОР 1,4, 95% ДИ 0,53–3,75; $p=0,49$) и частоте ОЭ (11% против 10%; $p=0,99$). В группе пациентов с левосторонним мКРП получены значимые отличия в ОВ – 15,2 мес против 11 мес (ОР 0,58, 95% ДИ 0,31–1,08; $p=0,0428$) и ВБП – 7,3 мес против 3,6 мес (ОР 0,47, 95% ДИ 0,26–0,85; $p=0,0028$) в пользу повторного назначения ХТ и анти-EGFR. Частота ОЭ, как и в нашем исследовании, была значимо выше в группе реинтродукции ХТ и анти-EGFR (43% против 0%; $p<0,0001$) [7].

Таблица 3. Виды осложнений на фоне реинтродукции ХТ с анти-EGFR и терапии регорафенибом
Table 3. Types of complications associated with rechallenge of chemotherapy with anti-EGFR or regorafenib

Осложнения		Повторное назначение ХТ с анти-EGFR, n=21		Регорафениб, n=30		p
		абс.	%	абс.	%	
Кожная токсичность	I–II степени	6	26,6	5	16,7	0,327
	III–IV степени	1	4,8	1	3,3	1,000
	все степени	7	23,3	7	33,3	0,529
Диарея	I–II степени	1	4,8	1	3,3	1,000
	III–IV степени	0	–	1	3,3	1,000
	все степени	1	4,8	2	6,7	1,000
Нейтропения	I–II степени	1	4,8	0	–	0,412
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	1	4,8	0	–	0,412
Тромбоцитопения	I–II степени	0	–	1	3,3	1,000
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	0	–	1	3,3	1,000
Ладонно-подошвенный синдром	I–II степени	0	–	4	13,3	0,134
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	0	–	4	13,3	0,134
Неврологические	I–II степени	3	14,3	1	3,3	0,293
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	3	14,3	1	3,3	0,293
Гепатотоксичность	I–II степени	0	–	0	–	–
	III–IV степени	1	4,8	0	–	0,412
	все степени	1	4,8	0	–	0,412
Артериальная гипертензия	I–II степени	1	4,8	7	23,3	0,119
	III–IV степени	0	–	2	6,7	0,506
	все степени	1	4,8	9	30	0,034
Анемия	I–II степени	0	–	2	6,7	0,506
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	0	–	2	6,7	0,506
Тошнота	I–II степени	0	–	1	3,3	1,000
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	0	–	1	3,3	1,000
Астения	I–II степени	0	–	8	26,7	0,015
	III–IV степени	1	4,8	0	–	0,412
	все степени	1	4,8	13	43,3	0,003
Стоматит	I–II степени	1	4,8	1	3,3	1,000
	III–IV степени	0	–	0	–	–
	все степени	1	4,8	1	3,3	1,000

При назначении анти-EGFR-антител в 3-й линии лечения на их эффективность могут оказывать влияние факторы, связанные с предшествующей терапией, например назначение анти-VEGF (бевацизумаба/афлиберцепта) во 2-й линии. В рандомизированном исследовании III фазы ASPESCT, сравнивавшем эффективность и безопасность панитумумаба и цетуксимаба в качестве 3-й линии лечения химиорефрактерного мКРП с диким типом гена KRAS, не выявлено отличий между группами в ОВ – 10,2 мес в группе панитумумаба и 9,9 мес в группе цетуксимаба (ОР 0,94) – и в ВВП – 4,2 и 4,4 мес соответственно (ОР 0,98). Однако в подгрупповом анализе показано, что пациенты, ранее получавшие лечение бевацизумабом, выигрывали в ОВ – медиана 11,3 мес против 9,8 мес (ОР 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97) – и в ВВП – 4,7 мес против 3,2 мес (ОР 0,85, 95% ДИ 0,66–1,08) – от назначения панитумумаба в 3-й линии лечения по сравнению с цетуксимабом [8].

Рандомизированное исследование II фазы WJOG6510G сравнивало эффективность и безопасность панитумумаба и цетуксимаба в 3-й линии лечения пациентов с мКРП с диким типом гена KRAS, рефрактерных к фторпиримидинам, иринотекану и оксалиплатину, на этот раз в комбинации с иринотеканом. В исследовании показано, что панитумумаб не уступает в эффективности цетуксимабу: медиана ВВП составила 5,42 мес в группе панитумумаба и 4,27 мес в группе цетуксимаба (ОР 0,64, 95% ДИ 0,44–0,94; $p < 0,001$ для не меньшей эффективности; $p = 0,058$ для превосходства), медиана ОВ составила 14,85 и 11,53 мес (ОР 0,66, 95% ДИ 0,44–1,00; $p = 0,05$ для превосходства) соответственно. Примечательно, что 97% пациентов, включенных в данное исследование, ранее были предлечены бевацизумабом [9]. В нашем исследовании 12 (57,1%) пациентов в группе анти-EGFR в 3-й линии предлечены анти-VEGF во 2-й линии, 4 (19,0%) пациента получали анти-VEGF-терапию

последовательно в 1 и 2-й линии (см. рис. 1). В 3-й линии лечения в группе анти-EGFR 14 (66,6%) пациентов получали панитумумаб, 7 (33,4%) пациентов – цетуксимаб.

В 2020 г. опубликованы результаты метаанализа исследований терапии мКРП 3-й линии, в котором показано, что панитумумаб (ОР 0,534) и цетуксимаб (ОР 0,550) имели большее превосходство над плацебо по сравнению с регорафенибом (ОР 0,634) и TAS-102 (ОР 0,651) при назначении в качестве терапии 3-й линии у пациентов с диким типом генов RAS [10].

В нашем исследовании часть пациентов с левосторонним мКРП получала анти-EGFR-антитела в 3-й линии впервые. Мы выделили в каждой группе пациентов, получавших терапию анти-EGFR в 1 или 2-й линии лечения, чтобы сравнить эффективность реинтродукции и регорафениба в 3-й линии лечения. В группе регорафениба анти-EGFR-антитела получали 23 пациента, в группе анти-EGFR 3-й линии – 7 пациентов. Медиана ОВ в группе реинтродукции анти-EGFR составила 25 мес (ДИ 14,5–35,2 мес), в группе регорафениба – 8 мес (ДИ 5,2–10,7 мес), отличие также носило нумерический характер; $p=0,2$ по Log Rank (Mantel–Cox); $p=0,1$ по Breslow–Wilcoxon; $p=0,1$ по Tarone–Ware. Медиана ВВП в группе реинтродукции анти-EGFR-антител составила 8 мес (ДИ 5,4–10,5 мес) против 3 мес в группе регорафениба [ДИ 1,4–4,5 мес; $p=0,5$ по Log Rank (Mantel–Cox); $p=0,2$ по Breslow–Wilcoxon; $p=0,3$ по Tarone–Ware]. ОЭ от лечения достигнут у 71,4% ($n=5$) пациентов в группе реинтродукции анти-EGFR против 13,0% ($n=3$) в группе регорафениба ($p=0,007$).

Недостатком нашего исследования является его ретроспективный характер и небольшая мощность. Следует отметить, что довольно большой процент пациентов в группе анти-EGFR-антител получали их впервые в 3-й линии лечения – 14 (66%) пациентов. Мы не получили статистически значимых отличий по ОВ между группами еще и потому, что пациенты в группе регорафениба в большем проценте случаев получали таргетную терапию в 1 и 2-й линии, в 4-й линии лечения 33,3% пациентов из группы анти-EGFR перешли на регорафениб, тогда как в группе регорафениба 81,2% пациентов получали таргетную терапию в 4-й линии.

Для определения последовательности лечения и выбора терапии 3-й линии у пациентов с левосторонним мКРП, с диким типом генов RAS, BRAF необходимо проведение рандомизированного исследования.

Заключение

ОВ у больных левосторонним мКРП с диким типом генов RAS и BRAF, получавших реинтродукцию комбинации ХТ с анти-EGFR в 3-й линии лечения, была выше, чем в группе регорафениба. Однако отличие не было статистически значимо. ВВП и частота ОЭ в группе ХТ с анти-EGFR достоверно выше. Токсичность в группе регорафениба значимо выше, чем в группе ХТ с анти-EGFR. Полученные данные могут стать основой для инициации более крупного исследования и учитываться при выборе лекарственной терапии 3-й линии.

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: Е.С. Кузьмина, М.Ю. Федянин – написание текста статьи, статистическая обработка; М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, М.А. Полянский, С.А. Паркс, И.А. Покатаев, В.Н. Галкин – сбор и обработка материалов, редактирование 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: E.S. Kuzmina, M. Fedyanin – writing the text of the article, statistical processing; M.A. Lyadova, D.S. Fedorin, M.A. Polyanskiy, S.A. Parts, I.A. Pokataev, V.N. Galkin – data collecting and processing, editing the text of the article.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shinozaki E, Makiyama A, Kagawa Y, et al. Treatment sequences of patients with advanced colorectal cancer and use of second-line FOLFIRI with antiangiogenic drugs in Japan: A retrospective observational study using an administrative database. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246160. DOI:10.1371/journal.pone.0246160
- Grothey A, Van Cutsem E, 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):303–12. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61900-X
- Calegari MA, Zurlo IV, Di Stefano B, et al. FOLFOX rechallenge versus regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: A retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(Suppl. 4):669. DOI:10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.669
- Köstek O, Насиоğlu 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
- Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Решетов И.В., и др. Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и реинтродукции химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки – результаты ретроспективного многоцентрового исследования. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(4):34–43 [Kuzmina ES, Fedyanin MYu, Reshetov IV, et al. Efficacy and toxicity of regorafenib compared to reintroduction of chemotherapy in metastatic colon cancer: retrospective multicenter study. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(4):34–43 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43
- Shitara K, Yamanaka T, Denda T, et al. REVERSE: 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):259–65. DOI:10.1093/annonc/mdy526
- Salvatore L, Bensi M, Vivolo R, et al. Efficacy of third-line anti-EGFR-based treatment versus regorafenib or trifluridine/tipiracil according to primary tumor site in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients. *Front Oncol*. 2023;13:1125013. DOI:10.3389/fonc.2023.1125013
- Price T, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECTT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;68:51–9. DOI:10.1016/j.ejca.2016.08.010
- Sakai D, Taniguchi H, Sugimoto N, et al. Randomised phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin (WJOG 6510G). *Eur J Cancer*. 2020;135:11–21. DOI:10.1016/j.ejca.2020.04.014
- Casadei-Gardini A, Vagheggin A, Gelsomino F, et al. Is There an Optimal Choice in Refractory Colorectal Cancer? A Network Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(2):82–90.e9. DOI:10.1016/j.clcc.2019.10.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024