DOI: 10.33667/2078-5631-2020-29-5-11

Поздние линии терапии метастатического колоректального рака в условиях COVID–19: начать нельзя откладывать (где поставить запятую?)

Е.В. Артамонова

Е.В. Артамонова, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1[1], проф. кафедры[2], зав. кафедрой[3]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва
[2]Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
[3]Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», г. Москва

Late COVID-19 metastatic colorectal cancer therapy: to start or to delay?

E.V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky; Moscow, Russia

Резюме

В условиях пандемии COVID-19 важной опцией системной терапии метастатического колоректального рака после оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов ± таргетные препараты является мультикиназный ингибитор регорафениб. Препарат обеспечивает комплексную блокаду онкогенеза, ангиогенеза и опухолевого микроокружения. В двух рандомизированных исследованиях III фазы регорафениб достоверно увеличил продолжительность жизни пациентов с мКРР, его эффективность не зависела от мутационного статуса и других факторов и была подтверждена в широких наблюдательных программах. Новые стратегии иммунотерапии и иммунотаргетной терапии, оцененные в исследовании III фазы IMblaze, не показали каких-либо преимуществ перед регорафенибом, который назначался в контрольной группе в качестве наилучшего стандарта терапии, а медиана ОВ для регорафениба составила 8,51 месяца и была выше, чем в базовом исследовании CORRECT (6,40 месяца). Назначение в первой линии терапии триплета FOLFOXIRI позволяет применять регорафениб во второй линии. Данные о иммуноопосредованных механизмах действия препарата, связанных с блокадой иммуносупрессивных эффектов ангиогенеза, а также исследования по оптимизации последовательности различных опций терапии выдвигают регорафениб на более ранний этап лечения мКРР, до повторного назначения уже использованных химиопрепаратов или анти-EGFR антител. По мнению экспертов, регорафениб обладает повышенной активностью в более ранних линиях терапии по сравнению с более поздними линиями, когда пациенты, как правило, получают меньшую пользу от лечения.

Ключевые слова: ***метастатический колоректальный рак, поздние линии терапии, регорафениб.***

Summary

In the context of the COVID-19 pandemic, the multikinase inhibitor regorafenib is an important option for systemic treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) after oxaliplatin, irinotecan, and fluoropyrimidine ± biologics. Regorafenib inhibits various protein kinases implicated in oncogenesis, angiogenesis, and the tumour microenvironment. In two placebo-controlled, randomized, phase III trials treatment with regorafenib was associated with prolonged overall survival and progression-free survival in heavily pretreated patients and clinical benefit was consistent across various patient subgroups. The benefit provided by regorafenib was confirmed in observational studies designed to characterize safety and effectiveness in an unselected, real-world population of patients with mCRC. Both immunotherapy (atesolizumab) or combination of target plus immunotherapy (cobimetinib plus atezolizumab) did not prolong overall survival compared to regorafenib in phase III trial IMblaze, where regorafenib was used as the standart of care in the control arm because it is approved globally in the treatment setting tested in the study. New data show that regorafenib can positively interfere with the immunosuppressive state, increasing the immunosensitivity of the tumor or the tumor microenvironment. Regorafenib has increased activity in earlier lines of therapy vs later lines of therapy (when patients tend to benefit to a lesser degree) and clinical date provide evidence for the use of regorafenib before chemotherapy rechallenge or anti-EGFR monotherapy.

Key words: ***metastatic colorectal cancer, late treatment lines, regorafenib.***

Современное системное лечение принципиально меняет судьбу подавляющего большинства пациентов с метастатическом колоректальным раком (мКРР), так как дает шанс на излечение в случае достижения резектабельности опухолевых очагов или статистически значимо продлевает продолжительность жизни при нерезектабельном поражении, позволяя перевести процесс в хроническую форму. Основой такого результата является современная концепция последовательной смены интенсивных и поддерживающих режимов химиотерапии, применение таргетных препаратов, а также использование всех возможных лечебных опций у каждого пациента.

Выбор лечебной тактики при мКРР определяется целым рядом факторов, включая цель терапии, общее состояние пациента, мутационный статус и локализацию первичной опухоли [1, 2]. АнтиVEGF моноклональные антитела (МКАт) назначаются независимо от наличия или отсутствия мутаций *RAS* и *BRAF*, антиEGFR – только при диком типе *RAS* и *BRAF* [1–5]. По последним данным, неэффективность антиEGFR антител в первой или второй линиях лечения может быть связана не только с мутациями *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*, но также и с амплификацией *HER 2* [5]. Важным моментом для принятия решения является также локализация первичной опухоли: так,

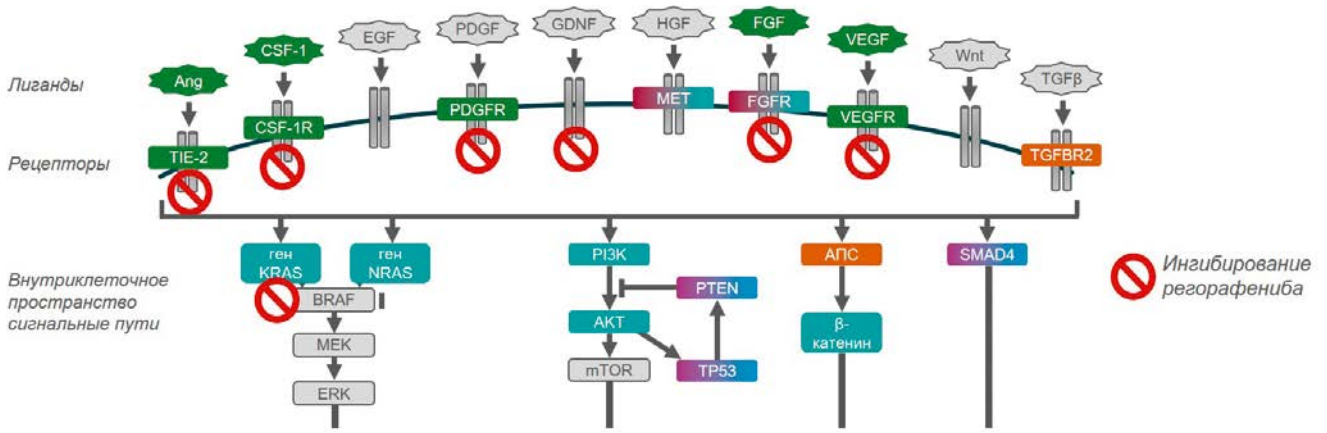

Рисунок 1. Механизм действия регорафениба: комплексная блокада рецепторов онкогенеза, ангиогенеза и опухолевого микроокружения.

пациенты с правосторонними опухолями имеют худший прогноз, кроме того, в этой группе при отсутствии мутаций *RAS* и *BRAF* отмечается проигрыш в показателях выживаемости при назначении антиEGFR-антител по сравнению с антиVEGF-препаратами в отличие от левосторонних опухолей, где антиEGFR МКАт имеют достоверные преимущества. Новой опцией для пациентов с мКРР является иммунотерапия: ингибиторы контрольных точек иммунитета демонстрируют впечатляющие результаты при опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности / дефицитом системы репарации ДНК (MSI-H/dMMR) [6, 7].

К сожалению в большинстве случаев метастазы КРР носят нерезектабельный характер, кроме того, после выполнения резекции R0 нередко отмечается дальнейшее прогрессирование процесса, что требует последовательного проведения нескольких линий системной терапии. В первой линии обычно назначается один из химиотерапевтических дуплетов + моноклональные антитела (МКАт), значительно реже используется триплет FOLFOXIRI ± таргетные препараты. Интересно, что такой известный эксперт, как A. Grothey [5], в первой линии лечения мКРР с первичной опухолью правосторонней локализации назначает именно триплет FOLFOXIRI ± бевацизумаб, независимо от генетического профиля, оставляя дуплет только для пациентов, которые не могут перенести более интенсивный режим [5]. Поддерживающая терапия должна рассматриваться у всех пациентов, получивших дуплет или триплет в первой линии. Показано, что поддержка фторпиримидином ± бевацизумаб после 3–4 месяца интенсивной терапии не уступает продолжению первичной комбинации до прогрессирования болезни [8]. Основным принципом второй линии лечения является смена цитостатика (с оксалиплатина на иринотекан и наоборот) ± биологические препараты. Для опухолей с мутацией в гене *BRAF* важной опцией является назначение лекарственных комбинаций антиBRAF и антиEGFR препаратов (или в составе режима «иринотекан + цетуксимаб + вемурафениб», или в составе схемы с антиMEK – дабрафениб + траметиниб +панитумумаб).

Возможности поздних линии лечения мКРР

Даже самые современные режимы не могут предотвратить рано или поздно наступающее прогрессирование болезни при нерезектабельных метастазах, при этом значительная часть пациентов находятся в удовлетворительном или хорошем общем состоянии и могут (и хотят) продолжать терапию. Вариантами выбора поздних линий системного лечения мКРР являются антиEGFR МКАт у больных без мутации *RAS*, если они не применялись в первой и второй линиях в составе комбинаций, мультикиназный ингибитор регорафениб, новый фторпиримидин TAS-102 и иммунотерапия при опухолях MSI-H/dMMR (если не была использована во второй линии). Интересно, что при обсуждении роли антиEGFR МКАт на Всемирном конгрессе по опухолям желудочно-кишечного тракта (WGIC, 2016) эксперты отметили, что относительный выигрыш от назначения антиEGFR препаратов во второй линии в комбинации с инфузионным дуплетом или в третьей и четвертой линиях в монотерапии примерно одинаков [10].

Важнейшей эффективной опцией системной терапии, доказанно увеличивающей продолжительность жизни интенсивно предлеченных больных с мКРР, является таргетный препарат регорафениб. Регорафениб характеризуется многокомпонентным механизмом действия и ингибирует различные тирозинкиназы, вовлеченные в регуляцию и активацию онкогенеза (KIT, RET, RAF1, BRAF и $BRAF_{v600E}$), ангиогенеза (VEGFR 1, VEGFR 2, VEGFR 3 и TIE 2) и опухолевого микроокружения (PDGFR и FGFR). Результатом являются прямой антипролиферативный эффект, а также блокада ангиогенеза и микроокружения опухоли [11], *рис. 1.*

По данным рандомизированного клинического исследования III фазы CORRECT [12–16], в популяции интенсивно-предлеченных пациентов регорафениб, по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией, достоверно увеличил общую выживаемость (медианы ОВ равны 6,4 и 5,0 месяца соответственно, отношение рисков [ОР] = 0,77; 95 % доверительный интервал [ДИ]: 0,64–0,94; p = 0,0052). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от назначения регорафениба регистрировался во всех подгруппах независимо от характера предшествующей терапии, числа линий и мутационного статуса. При оценке выживаемости без прогрессирования (ВБП) снижение риска прогрессирования и смерти при назначении регорафениба по сравнению с наилучшей

поддерживающей терапией достигло 51% (ОР = 0,49; 95% ДИ: 0,42–0,58; $p < 0,0001$). Эффективность регорафениба не зависела от мутационного статуса: отмечено увеличение показателей выживаемости как при диком типе *KRAS* (медиана ОВ 7,3 против плацебо 5,0 месяца, ОР = 0,653; 95% ДИ: 0,476–0,895; медиана ВБП 2,0 против плацебо 1,8 месяца, ОР = 0,475; 95% ДИ: 0,362–0,623), так и у больных с мутацией (медианы ОВ для регорафениба и плацебо составили 6,2 и 5,1 месяца, ОР = 0,867; 95% ДИ: 0,670–1,123; медианы ВБП для регорафениба и плацебо – 1,9 и 1,7 месяца, ОР = 0,525; 95% ДИ: 0,425–0,649). Основными нежелательными явлениями в группе регорафениба были ладонно-подошвенный синдром, слабость, диарея, анорексия, изменения голоса, повышение артериального давления, мукозит и сыпь или шелушение. Большинство нежелательных явлений регистрировались в начале курса лечения и регрессировали в результате коррекции дозы или временного прекращения приема препарата. Показатели качества жизни не снижались на фоне терапии.

Второе РКИ III фазы CONCUR [17], включавшее представителей азиатской популяции, подтвердило полученные результаты, а подгрупповой анализ продемонстрировал впечатляющее снижение риска смерти в том числе у пациентов, не получавших ранее таргетной терапии (важное наблюдение, так как в реальной клинической практике встречаются больные, которые по разным причинам не могут получать антиVEGF или антиEGFR МКАт). Результаты рандомизированных исследований были подкреплены широкомасштабными наблюдательными программами CONSIGN ($n = 2872$), REBECCA ($n = 654$) и др., подтвердившими высокую эффективность и хорошую переносимость регорафениба в реальной клинической практике [18–20].

По данным РКИ III фазы, еще два препарата доказанно увеличили продолжительность жизни предлеченных пациентов с мКРР по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией. Однако в исследовании по оценке нового фторпиримидина TAS-102 предшествующая терапия должна была включать в обязательном порядке только цитостатики 5-фторурацил, оксалиплатин и иринотекан, а вот необходимость применения антиVEGF и антиEGFR МКАт никак не оговаривалась [21]. В другом РКИ цетуксимаб достоверно увеличил ОВ по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией (медианы ОВ 6,1 и 4,6 месяца, ОР 0,77; p = 0,005), однако перекрест в этом исследовании был запрещен, то есть пациенты контрольной группы не могли получать антиEGFR МКАт [22]. Необходимо также помнить, что возможность назначения антиEGFR ограничивается популяцией с диким типом *RAS*. Большинство других исследований различных вариантов «терапии спасения» больных мКРР представляют собой однорукавные проспективные или ретроспективные программы, а также исследования II фазы с небольшим числом наблюдений и относительно низкой доказательной базой [23].

Интересно, что в клинической практике для пациентов с правосторонней локализацией опухоли, которые получали в первой линии триплет FOLFOXIRI + бевацизумаб, A. Grothey рекомендует избегать немедленного продолжения химиотерапии и предпочитает вместо этого назначить регорафениб или трифлуридин/типирацил [5]. Автор пишет, что в своей практике он предпочитает начинать с регорафениба, а не трифлуридина/типирацила, главным образом из-за того, что регорафениб обладает повышенной активностью в более ранних линиях терапии по сравнению с более поздними линиями, когда пациенты, как правило, получают меньшую пользу от лечения. Напротив, трифлуридин/типирацил, по-видимому, сохраняет свою активность даже в более поздних линиях терапии мКРР [5].

Новые исследования поздних линии лечения мКРР

Как мы уже отмечали ранее, ингибиторы контрольных точек иммунитета продемонстрировали высокую эффективность в подгруппе мКРР с высоким уровнем микросателлитной нестабильности / дефицитом системы репарации ДНК (MSI-H/dMMR), а вот существенных успехов в отношении опухолей со стабильной системой репарации ДНК (MSS) достигнуть пока не удалось. Так, в РКИ III фазы IMblaze370 оценили эффективность и безопасность кобиметиниба в комбинации с атезолизумабом (рукав 1) и монотерапии атезолизумабом (рукав 2) в сравнении с регорафенибом (группа контроля – рукав 3), который использовался именно в качестве стандарта, то есть наилучшего лечения группы сравнения [24]. Включались пациенты с нерезектабельным мКРР преимущественно MSS, которые ранее получали фторпиримидин, оксалиплатин и иринотекан. Осуществлялась рандомизация на три группы: комбинацию антиPD-L1 атезолизумаба с ингибитором MEK1/MEK2 кобиметинибом ($n = 183$), монотерапию атезолизумабом ($n = 90$) или регорафениб ($n = 90$). Первичная конечная точка исследования не была достигнута: общая выживаемость в сравниваемых группах не различалась, медианы ОВ составили 8,87 месяца при применении атезолизумаба плюс кобиметиниб, 7,10 месяца на монотерапии атезолизумабом и 8,51 месяца при применении регорафениба. Различий в ВБП также не зарегистрировано. Мы приводим это исследование, так как именно регорафениб был выбран в качестве стандарта лечения для группы сравнения (то есть наилучшего вида терапии, который используется для группы контроля). При этом новые стратегии иммунотерапии и иммуно-таргетной терапии не показали каких-либо преимуществ перед регорафенибом. Необходимо также отметить, что медиана ОВ в группе регорафениба составила 8,51 месяца и была выше, чем в базовом исследовании CORRECT (6,40 месяца).

Сводные данные результатов клинического применения регорафениба в рандомизированных исследованиях III фазы представлены на *рис. 2* и 3.

Повторное применение химиотерапии и преимущества более раннего назначения регорафениба, новые данные по иммуноопосредованным эффектам препарата

Одной из важных лечебных опций эксперты называют возможность повторного применения уже использованных цитостатиков. Эта стратегия не вызывает сомнений в случаях, когда терапия была прекращена по причинам, не связанным с прогрессированием, и может также оказаться полезной, если пациент когда-то отвечал на лечение. Возникает вопрос, что использовать раньше: назначить регорафениб или применить речеллендж?

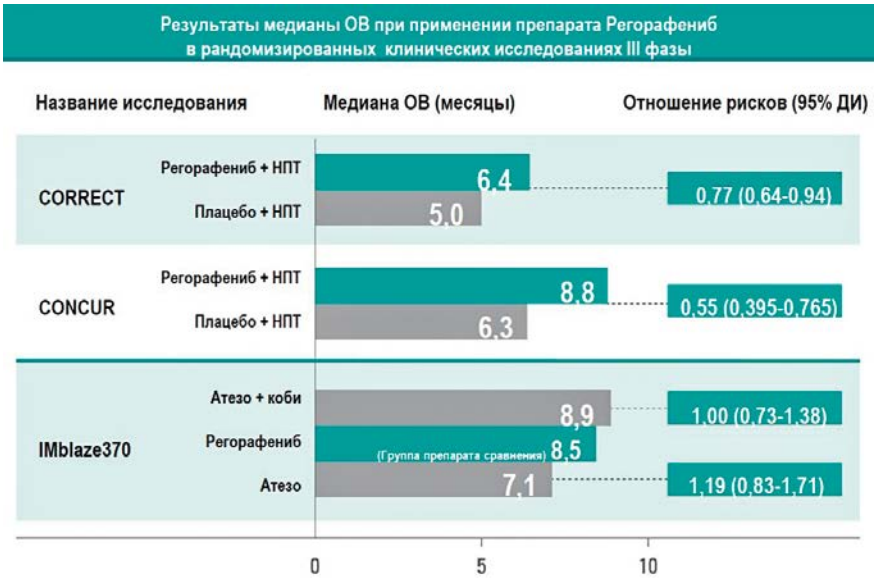

Рисунок 2. Медианы общей выживаемости в рандомизированных исследованиях регорафениба III фазы.

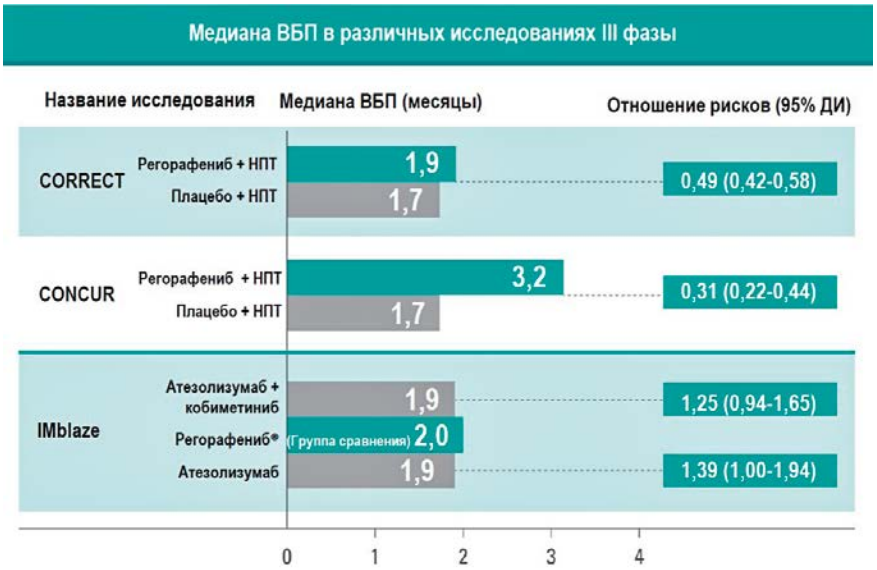

Рисунок 3. Медианы выживаемости без прогрессирования в рандомизированных исследованиях регорафениба III фазы.

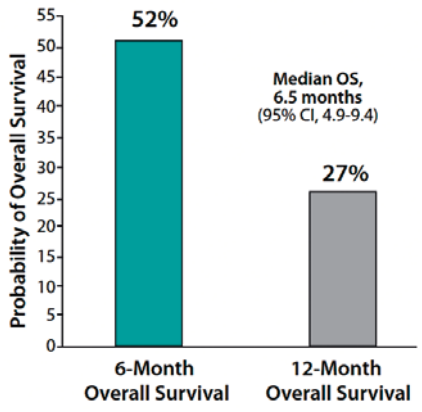

Рисунок 4. Общая выживаемость после отмены регорафениба в ретроспективном обзоре серии случаев пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Из Kidd M. и соавт. ASCO GI abstract 678. J Clin Oncol. 2015; 33 (3 suppl.).*

Kidd с коллегами [25] опубликовали обзор серии наблюдений пациентов с мКРР, получавших лечение в клинике Майо, MD Anderson и Университете Южной Калифорнии. В этом обзоре анализировалась эффективность химиотерапии, назначенной после регорафениба. Частота объективного ответа и клинические исходы / прогрессирование заболевания определялись исследователями путем анализа результатов обследований и записей из историй болезни. Всего было идентифицировано 173 пациента. Из них 11 (6%) на момент анализа продолжали лечение регорафенибом, а 98 (57%) не получали последующую терапию. В общей сложности 64 (37%) пациента получили лечение после регорафениба, из них 31 – в рамках клинических исследований I фазы, и 33 – стандартную одобренную терапию в реальной клинической практике. Последние случаи были проанализированы на предмет оценки объективного эффекта. У 20 (61%) из этих 33 пациентов был зарегистрирован частичный ответ или стабилизация болезни, у 11 (33%) развилось прогрессирование. Два (6%) пациента не были оценены. Медиана общей выживаемости пациентов, получавших после регорафениба стандартную терапию, составила 6,5 месяца (95% ДИ: 4,9–9,4). Вероятность дожить неуклонно снижалась с увеличением времени после прекращения приема регорафениба и составила 72% через 3 месяца, 52% через 6 месяцев и 27% через 12 месяцев (*рис. 4*). Авторы этого совместного ретроспективного обзора пришли к выводу, что дальнейшее лечение после регорафениба может быть рассмотрено у соответствующих пациентов. В некоторых случаях пациенты реагировали на лечение, которое они уже получали в более ранней линии терапии.

Интересный ретроспективный анализ был представлен Tai с соавт. [26]. Авторы сравнили две последовательности терапии пациентов с интенсивно предлеченным прогрессирующим мКРР: первый – регорафениб, затем другая терапия (n = 136) или первый – модифицированный FOLFOXIRI с редукцией доз (riFOLFOXIRI) (n = 55), а затем регорафениб.

Цель работы: определить, обеспечивает ли один из подходов преимущество в выживаемости при лечении рефрактерного мКРР (включались пациенты, рефрактерные к иринотекану, оксалиплатину и фторурацилу, а также бевацизумабу и цетуксимабу в случае *RAS* дикого типа). Из 136 пациентов, которые первыми получали регорафениб, 41 (30,1%) перешел на последующий riFOLFOXIRI и 95 (69,9%) получали только регорафениб. Из 55 пациентов, которым первым был назначен riFOLFOXIRI, 47 (85,5%) перешли на последующий регорафениб, а 8 (14,5%) получали только riFOLFOXIRI. В общей сложности 58,5% пациентов первой группы получали регорафениб в дозе 120 мг в сутки, тогда как

во второй группе, начавшей лечение с riFOLFOXIRI, уже 68,1% получали регорафениб в дозе 120 мг в сутки. Так как режим riFOLFOXIRI, несмотря на редукцию доз, отличается высокой токсичностью, а обсуждаемое исследование носит ретроспективный характер, возникает естественное сомнение в сопоставимости сравниваемых групп, так как триплет мог назначаться более сохранным пациентам. И действительно – пациенты группы riFOLFOXIRI были значительно младше по сравнению с группой регорафениба (средний возраст: 57,3 против 65,8 лет; p < 0,01). Несмотря на такие различия, пациенты первой группы (более ранний регорафениб) продемонстрировали достоверное преимущество в общей выживаемости по сравнению со второй, где вначале был назначен riFOLFOXIRI (медианы ОВ составили 13,8 против 10,7 месяца соответственно, ОР 0,67; p = 0,038) [26]. Достоверных различий в медианах ВБП не зарегистрировано, частота частичного ответа была выше при использовании стратегии «первый riFOLFOXIRI» (10,9 против 2,9% в группе «первый регорафениб»), тогда как стабилизация чаще отмечалась при использовании стратегии «первый регорафениб» (38,2 против 25,5% в группе «первый riFOLFOXIRI»). В целом медиана продолжительности от даты первого обнаруженного метастазирования до даты смерти или потери для последующего наблюдения на всю популяцию составила 33,5 месяца. Эта продолжительность была достоверно больше среди пациентов группы «первый регорафениб» по сравнению с пациентами группы «первый riFOLFOXIRI» (36,5 против 27,8 месяца; *p* = 0,004). Подгрупповой анализ был направлен на выявление особенностей пациента и заболевания, которые связаны с наилучшими исходами в группе «первый регорафениб». Авторы исследования делают вывод о том, что стратегия «первый регорафениба» обеспечивает увеличение продолжительности жизни, несмотря на отсутствие выигрыша в ВБП и более низкую частоту объективного ответа по сравнению со стратегией «первый riFOLFOXIRI», где преимущество в частоте частичных регрессий опухоли не привело к лучшей общей выживаемости.

Этот факт может объясняться тем, что регорафениб играет определенную роль в химиосенсибилизации. Молекулярные механизмы наблюдаемой синергии между регорафенибом и другими препаратами до конца не изучены, но могут включать действие проапоптотического белка PUMA и модуляцию транспортеров лекарств, которые влияют на концентрацию химиотерапии в микроокружении опухоли [27, 28]. Кроме того, недавние исследования показали, что регорафениб может преодолевать иммуносупрессивное состояние, повышая иммуночувствительность опухоли или ее микроокружения. Одним из способов воздействия регорафениба на иммунную систему является ингибирование VEGFR. VEGF-индуцированный ангиогенез нарушает сосудистую систему опухоли, что приводит к гипоксическим эффектам, которые, в свою очередь, создают иммуносупрессивное микроокружение. VEGF является основным ангиогенным фактором роста, и он также вырабатывается различными иммунными клетками. Увеличение экспрессии VEGF непосредственно ингибирует траффик, пролиферацию и эффекторные функции цитотоксических Т-лимфоцитов. VEGF также блокирует созревание дендритных клеток и презентацию опухолеассоциированных антигенов, дополнительно уменьшая активацию Т-клеток и опосредованный ими противоопухолевый иммунный ответ. Высокая экспрессия VEGF может способствовать рекрутменту и пролиферации иммуносупрессивных типов клеток, включая регуляторные Т-лимфоциты, миелоидные супрессорные клетки и опухолевые макрофаги [28]. Регорафениб также может влиять на иммунные механизмы, блокируя сигнальный путь ангиопоэтина 2 (ANG2). В дополнение к своей роли в ангиогенезе, ANG2 способствует развитию опухолевой иммуносупрессии с помощью нескольких механизмов и облегчает рекрутмент иммуносупрессивных клеток (миелоидных супрессорных клеток, регуляторных Т-лимфоцитов и т.д.) и TIE2 (рецепторы ANG1 и ANG2), экспрессирующие моноцитами, вызывая экспрессию молекул адгезии и усиливая лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия. Кроме того, ANG2 способствует миграции иммунных клеток из сосудистой сети в микроокружение опухоли и отрицательно регулирует противоопухолевую активность моноцитов, подавляя секрецию фактора некроза опухоли. Регорафениб может непосредственно влиять на макрофагальный колониестимулирующий фактор 1 (CSF-1), который способствует дифференцировке моноцитов в опухолеассоциированные макрофаги [28].

Данные о преимуществах несколько более раннего назначения регорафениба были получены и в других работах. Так, в открытом рандомизированном японском исследовании II фазы REVERCE сравнили две терапевтические последовательности: сначала регорафениб, затем цетуксимаб (Р-Ц) или сначала цетуксимаб, затем регорафениб (Ц-Р) у пациентов с мКРР, диким типом *RAS* и прогрессированием после фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана [29]. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость. *Более раннее назначение регорафениба достоверно увеличило продолжительность жизни пациентов* с предлеченным мКРР: медианы ОВ составили 17,4 месяца в группе Р-Ц против 11,6 месяца в группе Ц-Р (ОР = 0,61; 95% ДИ: 0,39–0,96; *p* = 0,0293). Медиана времени до последовательной неудачи лечения также была достоверно выше в группе «первый регорафениб» (Р-Ц) по сравнению с группой «первый цетуксимаб» (Ц-Р), составив 7,4 против 6,1 месяца (ОР = 0,60; 95% ДИ: 0,39–0,92; *p* = 0,017). Медиана ВБП на протяжении всей последовательной терапии составила 9,0 против 7,1 месяца соответственно (ОР = 0,55; 95% ДИ: 0,34–0,90; *p* = 0,015). Интересно, что снижение дозы регорафениба потребовалось у 65% пациентов в группе «регорафениб-цетуксимаб» (то есть при более раннем назначении регорафениба) и только у 38% пациентов в группе «цетуксимаб-регорафениб», возможно, потому, что продолжительность приема регорафениба была больше в первой группе по сравнению со второй. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК показал, что мутации различных генов чаще выявлялись на фоне терапии цетуксимабом по сравнению с регорафенибом, что было связано с худшими клиническими исходами. Это может объяснять преимущества последовательности «регорафениб, затем цетуксимаб» [29].

Возможности последующих линий терапии пациентов с мКРР в условиях эпидемии коронавирусной инфекции

Эпидемия коронавирусной инфекции привела к ограничениям оказания онкологической помощи в большинстве стран мира [30]. Это не могло не сказаться на показателях выживаемости и смертности и привело к публикации серии статей с тревожными данными. Так, C. Maringe с соавт. [30] из Великобритании провели национальное популяционное моделирующее исследование на основе данных канцеррегистра Национальной службы здравоохранения (NHS) и административных данных больниц, включающих пациентов 15–84 лет с диагнозами рака молочной железы, рака толстой кишки, рака пищевода и рака легких. В соответствии с тремя различными сценариями перераспределения потоков пациентов из-за коронавирусной инфекции и сопутствующих ей ограничений маршрутизации и оказания онкологической помощи по сравнению с показателями до пандемии авторы предсказали увеличение числа смертей от колоректального рака на 1 445–1 563 дополнительных смертей, то есть на 15,3–16,6% в результате задержек с диагностикой из-за пандемии COVID-19 в Великобритании [31]. Авторы пишут о том, что необходимы срочные политические меры по нивелированию отставания в рамках рутинных диагностических служб для смягчения ожидаемого воздействия пандемии COVID-19 на пациентов с раком.

Не менее важным является обеспечение своевременного и бесперебойного системного лечения пациентам с диссеминированными солидными опухолями. На первом этапе развития пандемии COVID-19 большинство противораковых обществ по всему миру рекомендовало вводить ограничения активного противоопухолевого лечения, основываясь на результатах первых публикаций, преимущественно из Китая, свидетельствующих о высоком риске тяжелого течения COVID-19 у онкологических пациентов [32, 33, 34]. Основные опасения касались увеличения частоты различных осложнений и летальности, связанной с вирусной инфекцией, развивающейся на фоне опухолевой иммуносупрессии. В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов. Исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6). Потенциальная польза ингибиторов рецепторов интерлейкина-6 для пациентов с COVID-19 состоит в подавлении цитокинового шторма, который может быть более важным и длительно действующим фактором развития поражения легких, чем собственно вирусная инфекция. Значимыми клинико-лабораторными признаками такого состояния могут быть внезапное нарастание клинических проявлений через 1–2 недели от момента начала заболевания, сохраняющаяся или вновь появившаяся фебрильная лихорадка, выраженная лимфопения в общем анализе крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, значительное повышение уровня Д-димера (более 1 500) или его быстрое нарастание и (или) высокие уровни интерлейкина-6 (выше 40 пг/мл) и (или) повышение уровня С-реактивного белка более 75 мг/л, интерстициальное поражение легких.

Большинство известных международных профессиональных сообществ (ASCO, ESMO, NCCN) дали общие рекомендации по изменению тактики лечения онкологических больных, целью которых является минимизация социальных контактов и посещений медицинских учреждений [35–37]. Однако более поздних работах было показано, что, например, проведение химиотерапии в течение последних 4 недель не влияло на исходы вирусной инфекции [38], а основные риски необходимости перевода на ИВЛ и летального исхода связаны с распространенным раком легкого у пациентов старшей возрастной группы [39]. При этом задержка лечения пациентов с метастатическим раком может привести к ухудшению состояния и закрытию окна терапевтических возможностей, а задача онкологических центров – приложить все усилия для бесперебойного обеспечения помощи онкологическим пациентам [40].

С позиций текущей ситуации в отношении мКРР особое внимание привлекают пероральные препараты, а именно регорафениб, который может применяться перорально, без необходимости посещения онкологической клиники (нужно только организовать возможность дистанционной связи с пациентом, например по телефону или скайпу). Препарат может назначаться на длительный период без особых опасений, так как представленный A. Grothey *et al.* [41] анализ по безопасности показал, что кумулятивная токсичность у регорафениба практически отсутствует, а осложнения чаще развиваются в начале терапии. В соответствии с этими особенностями был разработан эффективный алгоритм контроля нежелательных явлений [42] и, при необходимости, редукции суточной дозы регорафениба с 160 до 120 мг (первый уровень), а затем до 80 мг (второй уровень) или перерыва в лечении с его возобновлением после купирования нежелательных явлений. В долгосрочном периоде такой контроль позволяет улучшить переносимость и повысить эффективность терапии. Интересно, что, по данным двух метаанализов, частота развития артериальной гипертензии и ладонно-подошвенного синдрома при мКРР была наименьшей по сравнению с другими нозологиями [43, 44]. Важно, что, по данным исследования CONSIGN, профиль токсичности и выживаемость без прогрессирования на терапии регорафенибом не различается у пациентов младше и старше 65 лет. Это позволяет безопасно проводить эффективную терапию в том числе пациентам старшей возрастной группы [45].

В **заключение** необходимо отметить, что опасения, связанные с пандемией COVID-19, не должны приводить к отказу от лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком, прогрессирующим после фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана (± таргетные препараты), так как такая стратегия может

привести к закрытию окна терапевтических возможностей и потере шанса на длительный контроль заболевания. Регорафениб является обоснованным вариантом выбора в этой клинической ситуации, так как доказанно увеличивает продолжительность жизни и благодаря пероральному приему минимизирует необходимость посещений лечебного учреждения. Новые данные о иммуноопосредованных механизмах действия препарата, связанных с блокадой иммуносупрессивных эффектов ангиогенеза, а также исследования по оптимизации последовательности различных опций терапии выдвигают регорафениб на более ранний этап терапии мКРР, до повторного назначения уже использованных химиопрепаратов или антиEGFR-антител (если они не были использованы в составе лекарственных комбинаций). Отсутствие кумулятивной токсичности и различий в эффективности и переносимости регорафениба, в зависимости от возраста, а также удобный алгоритм редукции доз препарата позволяют проводить терапию безопасно.

Конфликт интересов

Публикация осуществлена при поддержке АО «Байер».

Список литературы

1. *https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/zno_obodochnoj_kishki.pdf*
2. *Yoshino T., Arnold D., Taniguchi H. et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol 2018; 29 (1): 44–70.*
3. *Khattak M. A., Martin H., Davidson A., Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer. 2015 Jun; 14 (2): 81–90. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.*
4. *Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2015; 51 (5): 587–594.*
5. *Grothey A., Bekaii-Saab T., Yoshino T., Prager G. / Optimizing the Treatment Sequence From Second-Line to Third-Line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. Clinical Roundtable Monograph. // Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 18, Issue 1, Supplement 2 January 2020.*
6. *Overman M. J., McDermott R., Leach J. L. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017; 18 (9): 1182–91.*
7. *Overman M. J., Lonardi S., Wong K. Y.M. et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2018; 36 (8): 773–9.*
8. *Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials [published online December 19, 2019]. JAMA Oncol. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4489.*
9. *Peeters M, Price T. Biologic therapies in the metastatic colorectal cancer treatment continuum–applying current evidence to clinical practice. Cancer Treat Rev 2012; 38: 397–406.*
10. *E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, et al. ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Annals of Oncology 0: 1–38, Advance Access published July 7, 2016.*
11. *Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY73–4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. Int J Cancer 2011; 129: 245–55.*
12. *Grothey A., Van Catsem E., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381: 303–12.*
13. *Van Cutsem E. Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). JCO 2012, V 30 (15 S): p 203s; ASCO 2012. Abstract 3502.*
14. *Grothey A., Van Cutsem E., Siena S., et al. Time course of regorafenib-associated adverse events in the phase III CORRECT study. ASCO GI January 14–16, 2013; San Francisco, CA. Poster 467.*
15. *Khan G., Moss R. A., Braiteh F., Saltzman M. Proactive strategies for regorafenib in metastatic colorecnal cancer: implication for oprimal patients management. Cancer Manage Res. 2014; 6: 93–103.*
16. *Siena S, Grothey A, Sobrero A, Falcone A, Ychou M, Lenz HJ, et al. Effects of regorafenib therapy on health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer in the phase III CORRECT study. Eur J Cancer. 2013; 49 (2): Abstract 2156.*
17. *Van Cutsem E., Ciardiello F., Seitz J.-F., et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 2015, 26 (suppl. 4): iv117-iv121, abstr. LBA-05.*
18. *Van Cutsem E., Ciardiello F., Yshour M., et al. Regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRR): analysis of age subgroups in open-label phase 3b CONSIGN trial. ASCO 2016, abstr. 3524.*
19. *Tougeron D, Desseigne F, Etienne PL, Dourthe LM, Mineur L, Paule B, et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). Ann Oncol. 2014; 25 (4): iv167–209. DOI: 10.1093/annonc/mdu333.*
20. *Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, 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/S 1470–2045(15)70156–7.*
21. *Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 993–1001.*
22. *Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007; 357: 2040–8.*
23. *Nielsen D. L., Palshof J. A., Larsen F. Ol., et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. Cancer treatment reviews 2014, 40: 701–715.*
24. *Eng C, Kim TW, Bendell J, et al; IMblaze370 Investigators. 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 (6): 849–861.*
25. *Kidd M, Wilcox R, Rogers, J, et al. Efficacy of chemotherapy after treatment with regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC) [ASCO GI abstract 678]. J Clin Oncol. 2015; 33 (3 suppl).*
26. *Tai CC, Chen WS, Jiang JK, et al. Comparing late-line treatment sequence of regorafenib and reduced-intensity FOLFOXIRI for refractory metastatic colorectal cancer. Am J Clin Oncol. 2020; 43 (1): 28–34.*
27. *Chen D, Wei L, Yu J, Zhang L. Regorafenib inhibits colorectal tumor growth through PUMA-mediated apoptosis. Clin Cancer Res. 2014; 20 (13): 3472–3484.*
28. *Wang YJ, Zhang YK, Zhang GN, et al. Regorafenib overcomes chemotherapeutic multidrug resistance mediated by ABCB1 transporter in colorectal cancer: in vitro and in vivo study. Cancer Lett. 2017; 396: 145–154.*
29. *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.*
30. *Федянин М.Ю. Ведение больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции. Медицинский совет 2020; № 9: 213–224.*
31. *Maringe C., Spicer J., Morris M., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. Lancet 2020; 21: 1023–34.*
32. *Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020 Mar; 21 (3): 335–337.*
33. *Yu J, Ouyang W, Chua M, et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. JAMA Oncology. 2020 Mar. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.*
34. *Dai M. et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. Cancer Discov April 282020. DOI: 10.1158/2159–8290.CD-20–0422.*
35. *www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html*
36. *www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19*
37. *www.nccn.org/covid-19/pdf/HCI_Patient_Scheduling_Recs_during_COVID.pdf*
38. *Lee L., Cazier J-B., Angelis V., et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1907–1918.*
39. *Yu J., Ouyang W., Chua M. L.K. and Xie C., SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. JAMA Oncology 2020; 6 (7): 1108–1110.*
40. *Ueda M., Martins R., Hendrie P., et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. J Natl Compr Canc Netw 2020;18 (4): 366–369.*
41. *Grothey A., George S., Van Cutsem E., et al. Optimizing treatmant outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patients care. Oncologist. 2014; 19 (6): 669–80.*
42. *De Wit M., Boers-Doets C.B., Saettini A., et al. Prevention and management of adverse events related to regorafenib. Support Care Cancer. 2014; 22 (3): 837–846.*
43. *Belum V. R.., Wu S., Lacouture M. E., et al. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinese inhibitor regorafenib: a meta-analysis. Invest. New Drugs 2013, 31 (4): 1078–86.*
44. *Wang Z., Xu J., Nie W., et al. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Eur. J Clin. Pharmacol. 2014, 70 (2): 225–31.*
45. *Van Cutsem E., Ciardiello F., Yshour M., et al. Regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRR): analysis of age subgroups in open-label phase 3b CONSIGN trial. ASCO 2016, abstr. 3524.*

Для цитирования: Артамонова Е. В. Поздние линии терапии метастатического колоректального рака в условиях COVID 19: начать нельзя откладывать (где поставить запятую?). Медицинский алфавит. 2020;(29):5–11. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-5-11.

For citation: Artamonova E. V. Late COVID 19 metastatic colorectal cancer therapy: to start or to delay? Medical alphabet.2020; (29):5–11 https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-5-11.