

Современная стратегия лечения метастатического колоректального рака – ключ к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим колоректальным раком без мутаций в генах *RAS*

Е. В. Артамонова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен месту цетуксимаба в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) без мутаций в генах *RAS* (*RAS* wt) и *BRAF* (*BRAF* wt) в зависимости от целей терапии, а также анализу влияния различных факторов, включая локализацию первичной опухоли, на эффективность лечения. Рандомизированные клинические исследования и проведенные на их основе метаанализы позволяют сделать вывод о том, что цетуксимаб в комбинации с инфузионным дуплетом или триплетом обеспечивает максимальную частоту глубоких и ранних объективных ответов независимо от локализации первичной опухоли. Препарат превосходит по этому показателю как одну химиотерапию (ХТ), так и комбинацию ХТ с бевацизумабом, что важно в плане достижения резектабельности у пациентов с потенциально резектабельными метастазами. Для пациентов с левосторонней локализацией первичной опухоли и *RAS* wt цетуксимаб, назначенный в первой линии, обеспечивает достоверное и клинически значимое увеличение продолжительности жизни. Отсрочка начала его применения до 2–4-го цикла ХТ (до получения результата молекулярно-генетического исследования) не оказывает негативного влияния на эффективность первой линии терапии мКРР *RAS* wt, а при левосторонней локализации первичной опухоли ХТ с отсроченным цетуксимабом превосходит немедленное назначение ХТ с бевацизумабом по ЧОО, ОВ и ВБП. Оптимальная продолжительность индукционной химио-таргетной терапии составляет 3–4 месяца (6–8 курсов), после чего целесообразно переходить на поддерживающее лечение одним цетуксимабом. Новый режим введения цетуксимаба раз в 2 недели в дозировке 500 мг/м² внутривенной инфузии обеспечивает максимальное удобство его применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический колоректальный рак, *RAS/BRAF* wt, цетуксимаб, 1-я линия терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern strategy for treatment of metastatic colorectal cancer as key to increasing life expectancy of patients with metastatic colorectal cancer without mutations in *RAS* genes

E. V. Artamonova^{1,2}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

The review is devoted to the place of cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) without mutations in the *RAS* (*RAS* wt) and *BRAF* (*BRAF* wt) genes, depending on the goals of therapy, as well as to the analysis of the influence of various factors, including the localization of the primary tumor, on the effectiveness of treatment. Randomized clinical trials and meta-analyses conducted on their basis allow us to conclude that cetuximab in combination with an infusion doublet or triplet provides the maximum frequency of deep and early objective responses, regardless of the location of the primary tumor. The drug is superior in this parameter to both a single chemotherapy (CT) and a combination of CT with bevacizumab which is important in terms of achieving resectability in patients with potentially resectable metastases. For patients with left-sided localization of the primary tumor and *RAS* wt, cetuximab, prescribed in the 1st line, provides a reliable and clinically significant increase in life expectancy. Postponing the start of its use until 2–4 cycles of CT (until the result of a molecular genetic study is obtained) does not negatively affect the effectiveness of the 1st line of therapy for mCRC *RAS* wt, and with left-sided localization of the primary tumor, CT with delayed cetuximab exceeds the usage of CT with bevacizumab from the first cycle for ORR, OS and PFS. The optimal duration of induction chemo-targeted therapy is 3–4 months (6–8 courses), after which it is advisable to switch to maintenance treatment with one cetuximab. The new mode of administration of cetuximab once every 2 weeks at a dosage of 500 mg/m² IV provides maximum convenience of its use.

KEY WORDS: metastatic colorectal cancer, *RAS/BRAF* wt, cetuximab, 1st line of therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Основной современной подхода к лечению метастатического колоректального рака (мКРР) является применение персонализированной стратегии, включающей назначение современных химиотерапевтических режимов в комбинации с таргетными препаратами. К сожалению, на сегодняшний день 34,5% пациентов с мКРР не получают таргетные препараты в составе первой линии лечения [1], и эта ситуация требует коррекции с учетом впечатляющего по своим масштабам и уже достигнутым результатам федерального про-

екта «Борьба с онкологическими заболеваниями», который идет в Российской Федерации с 2018 по 2024 год [2].

Основными задачами этого проекта являются:

- снижение смертности от новообразований, в том числе и злокачественных, до 185 случаев на 100 тысяч населения;
- снижение показателя одногодичной летальности больных (17,3%);
- повышение доли больных, состоящих на учете 5 лет и более (60,0%),

а финансирование федерального проекта со стороны государства открывает двери к приоритетному использованию при мКРР таргетной терапии. Кроме того, национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года определила фиксированные целевые индикаторы работы онкологической службы и их значения для восьми приоритетных нозологий, среди которых и колоректальный рак. Так, одногодичная летальность при колоректальном раке (толстой и прямой кишки) к 2024 году должна составлять не более 23 %, к 2029 году – не более 21 %, а удельный вес больных колоректальным раком, состоящих на учете с момента установления диагноза 5 лет и более – 54 и 56 % соответственно [3].

К сожалению, значительное число пациентов с мКРР получают таргетную терапию не своевременно, а начиная со второй и последующих линий, в то время как ключевую роль в увеличении продолжительности жизни играет именно первая линия терапии, которая должна разрабатываться на основе учета целого комплекса факторов. Эти факторы связаны:

- с характеристиками пациента (включая общее состояние, возраст, сопутствующую патологию, предшествующую адъювантную терапию);
- особенностями опухоли (резектабельность / потенциальная резектабельность метастазов, локализация первичной опухоли, объем поражения или так называемая опухолевая нагрузка);
- молекулярно-генетическим статусом (наличие мутации RAS, BRAF, HER 2, NTRK, MSI-H);
- предпочтениями самого пациента (качество жизни и профиль токсичности).

Необходимо отметить, что в последние годы благодаря разработке мультидисциплинарных подходов, интенсификации режимов химиотерапии (ХТ) и совершенствованию хирургической техники мКРР перестал считаться неизлечимым заболеванием и значительная часть больных с изолированным поражением печени и (или) легких могут надеяться на выздоровление или, по крайней мере, существенное увеличение продолжительности жизни. Так, по данным контролируемых и наблюдательных исследований, 5-летняя выживаемость после R0-резекции метастазов в печени составляет 20–45 %, а медиана ОВ в группе резекций R0/1 достигает 80,4 месяца [4, 5, 6, 7, 8]. Поэтому все международные и российские рекомендации предлагают определить цель лечения и выбрать наилучшую стратегию для конкретного пациента [9, 10, 11].

При определении лечебной тактики целесообразно выделять следующие группы.

1. Включает пациентов с исходно резектабельными метастазами. Основной вид лечения – выполнение резекции R0. Возможно проведение периоперационной или послеоперационной химиотерапии (ХТ) по схеме FOLFOX, общая продолжительность ХТ составляет 6 месяцев. Добавление таргетных препаратов не рекомендовано.
2. Включает больных с потенциально операбельными метастазами в печени или легких, которые по своему общесоматическому статусу могут получать интенсивную химиотерапию. Целью лечения является перевод

пациента в операбельное состояние с последующим выполнением резекции R0/R1. Для достижения этой цели необходимо использовать наиболее эффективные режимы индукционной химиотерапии с высокой частотой достижения объективного ответа.

3. Объединяет пациентов с неоперабельными метастазами, которые никогда не станут операбельными. Цель лечения – максимальное продление жизни при сохранении ее качества.

I. Выбор первой линии терапии мКРР

Как мы уже отмечали выше, выбор лечебной стратегии определяется принадлежностью к той или иной клинической группе.

1.1. Группа 1. Пациенты с исходно резектабельными метастазами. Основной вид лечения – выполнение резекции R0 с возможным проведением периоперационной или послеоперационной химиотерапии (ХТ) фторпиримидинами и оксалиплатином суммарно в течение 6 месяцев. В основе такого подхода лежали первые данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы EORTC 40983, которые показали, что проведение периоперационной ХТ по схеме FOLFOX4 у больных с резектабельными метастазами в печени (шесть курсов в течение 3 месяцев до операции и еще шесть курсов в течение 3 месяцев после операции) достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП) по сравнению с одной операцией [12]. Результаты по общей выживаемости (ОВ), которая являлась вторичной целью исследования, оказались несколько разочаровывающими [13]. При медиане наблюдения 8,5 года в группе периоперационной ХТ умерло 107 пациентов (59 %), в группе только операции – 114 (63 %), различия недостоверны (отношение рисков [ОР] = 0,88; 95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,68–1,14; $p = 0.34$). В группе периоперационной ХТ, по сравнению с одной хирургией, отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни: медианы ОВ составили 61,3 (95 % ДИ: 51,0–83,4) против 54,3 месяца (95 % ДИ: 41,9–79,4), показатель 5-летней ОВ – 51,2 % (95 % ДИ: 43,6–58,3) против 47,8 % (95 % ДИ: 40,3–55,0). Попытка добавления анти-EGFR моноклональных антител к периоперационной ХТ по схеме FOLFOX у пациентов с первично-резектабельными метастазами была предпринята в РКИ III фазы new EPOC, которое оказалось негативным [14]. Таким образом, включение таргетных препаратов в режимы пери- или послеоперационной терапии мКРР с первично-резектабельными метастазами не рекомендовано.

1.2. Группа 2. Цель терапии – объективный ответ

В настоящее время определенная (и немалая) часть пациентов при выявлении метастазов КРР в печени или в легких может быть отнесена в группу с потенциально операбельными метастазами. Цель лечения в такой ситуации – перевод в операбельное состояние. Для достижения этой цели выбираются современные режимы химио- и таргетной терапии с максимальной частотой достижения объ-

активного ответа (ЧОО). Кроме того, в некоторых случаях у пациентов с быстрым симптомным прогрессированием и большой опухолевой нагрузкой, несмотря на потенциально нерезектабельные метастазы, целью первой линии терапии также может быть объективный ответ (то есть уменьшение объема опухолевых очагов).

Эффективность современных инфузионных режимов (FOLFOX, FOLFIRI) в первой линии ХТ существенно не различается, а капецитабин (XELOX) может заменить инфузию 5-фторурацила без потери в показателях выживаемости [15, 16, 17]. Имеются данные о том, что режим XELIRI уступает FOLFIRI по ВБП, возможно, из-за большей токсичности (высокая частота диареи III–IV степени) [18, 19, 20]. При выборе таргетного препарата необходимо учитывать, что анти-EGFR моноклональные антитела (МКАт) цетуксимаб и панитумумаб могут комбинироваться только с инфузионными режимами 5-фторурацила и не должны назначаться одновременно с пероральным фторпиримидином (то есть с капецитабином) или струйным введением 5-фторурацила [21, 22]. Кроме того, антиангиогенные препараты могут назначаться независимо от молекулярно-генетического статуса, тогда как анти-EGFR МКАт эффективны только при отсутствии мутаций в генах *RAS* и *BRAF*.

1.3. Выбор оптимального режима первой линии терапии мКРР без мутаций в генах RAS и BRAF (RAS wt, BRAF wt) при необходимости достижения объективного ответа. Место цетуксимаба в увеличении резектабельности

У пациентов с мутациями в генах *RAS* и *BRAF* в качестве таргетного препарата в первой линии используется бевацизумаб, который может комбинироваться с любым режимом химиотерапии. Поэтому основные сложности с выбором оптимальной лечебной тактики в первой линии лечения касаются пациентов без мутаций (*RAS wt* и *BRAF wt*).

1.3.1. Сравнение комбинации ХТ + цетуксимаб с одной ХТ

В ранних исследованиях цетуксимаба CRYSTAL и OPUS было показано, что добавление цетуксимаба к различным режимам ХТ достоверно увеличивает частоту объективного ответа (ЧОО). Так, обновленный анализ данных РКИ III фазы CRYSTAL с более полным определением мутаций в генах *RAS* показал, что ЧОО на комбинации цетуксимаба с режимом FOLFIRI достигла 66,3% по сравнению с 38,6% в группе одного FOLFIRI (отношение шансов [ОШ] получить объективный ответ равно 3,11; $p < 0,001$); таким образом, включение цетуксимаба в первую линию ХТ мКРР *RAS wt* более чем в три раза увеличило вероятность достижения объективного ответа и значимого уменьшения опухолевых очагов [23]. Аналогичные данные были получены в исследовании OPUS при проведении дополнительного расширенного анализа на мутации (экзоны 2, 3 и 4 *KRAS*, экзоны 2–4 *NRAS*): добавление цетуксимаба к режиму FOLFOX в первой линии ХТ мКРР без мутаций в генах *RAS* также более чем в три раза увеличило вероятность получения объективного ответа: ЧОО составила 58% против 29%, ОШ = 3,33 (95% ДИ: 1,36–8,17), $p = 0,0084$ [24].

Так как локализация первичной опухоли влияет на прогноз и эффективность таргетной терапии мКРР (это связано с различиями в особенностях канцерогенеза

и молекулярно-генетических нарушений при опухолях право- и левосторонней локализации), в метаанализе Holch и соавт. [25] оценили ее влияние на эффективность анти-EGFR терапии. Показано, что добавление анти-EGFR-антител увеличивает ЧОО по сравнению с одной ХТ и при право-, и при левосторонних опухолях (ОШ = 1,42; $p = 0,253$ и ОШ = 2,69; $p = 0,007$ соответственно).

1.3.2. Прямое сравнение комбинации ХТ + анти-EGFR с ХТ + бевацизумаб – объективный ответ

Данные о высокой непосредственной эффективности анти-EGFR-антител и необходимость поиска наилучшей стратегии для конкретного пациента привели к идее прямого сравнения антиангиогенной и анти-EGFR-терапии мКРР без мутаций в генах *RAS*.

В РКИ III фазы FIRE-3 ($n = 592$) сравнили эффективность комбинаций FOLFIRI + цетуксимаб ($n = 297$) или FOLFIRI + бевацизумаб ($n = 295$) в первой линии терапии мКРР [26, 27]. Первичной целью была выбрана ЧОО, вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ), частота резекций и переносимость. Первоначальный анализ касался популяции *KRAS wt*, затем были опубликованы данные более полного мутационного анализа в популяции *RAS wt* [28]. Цетуксимаб показал преимущества перед бевацизумабом по ЧОО, которая при первоначальном анализе составила 62 против 57% ($p = 0,183$). При централизованной независимой радиологической оценке популяции *RAS wt* ЧОО в группе цетуксимаба была достоверно выше и достигла 72,0% (113 из 152) по сравнению с 56,1% в группе бевацизумаба (107 из 173); $p = 0,0029$ [28]. Кроме того, объективные ответы в группе цетуксимаба были более глубокими и развивались быстрее, чем в группе бевацизумаба. Так, частота раннего уменьшения опухоли составила 68,2% (107 из 157) против 49,1% (85 из 173); медиана глубины ответа – 48,9% против 32,3%; $p < 0,0001$, рисунок 1. Таким образом, непосредственная эффективность были значительно выше у пациентов мКРР *RAS* дикого типа, получавших цетуксимаб по сравнению с пациентами, получавшими бевацизумаб.

В другом крупном РКИ III фазы CALGB/SWOG 80405, первые результаты которого были доложены на ежегодном конгрессе ASCO в 2014 году [29], также сравнили эффективность цетуксимаба и бевацизумаба в первой линии терапии мКРР *KRAS wt* (первоначально определялся ограниченный спектр мутаций только в 12-м и 13-м кодонах). В исследование включено 1137 пациентов, в качестве химиотерапевтической составляющей можно было использовать любой инфузионный дуплет (FOLFOX или FOLFIRI). Обновленные результаты исследования CALGB/SWOG 80405 с более полным анализом мутаций *RAS* были представлены на специальной сессии конгресса ESMO 2014 года. [30]. Показано, что в расширенной популяции дикого типа *RAS* в группе цетуксимаба достигался более высокий ответ по сравнению с бевацизумабом: 68,6 против 53,6% ($p < 0,01$).

Аналогичные данные о преимуществах анти-EGFR-антитела панитумумаб по сравнению с бевацизумабом в первой линии терапии мКРР *RAS wt* были получены в относительно небольшом исследовании II фазы PEAK [31]. В этом исследовании 170 пациентов имели *RAS wt* и 156 пациентов имели *RAS wt/BRAF wt*. В группе панитумумаба

FIRE-3: Преимущество цетуксимаба по частоте, глубине и скорости наступления ответа (мКРР RAS wt)

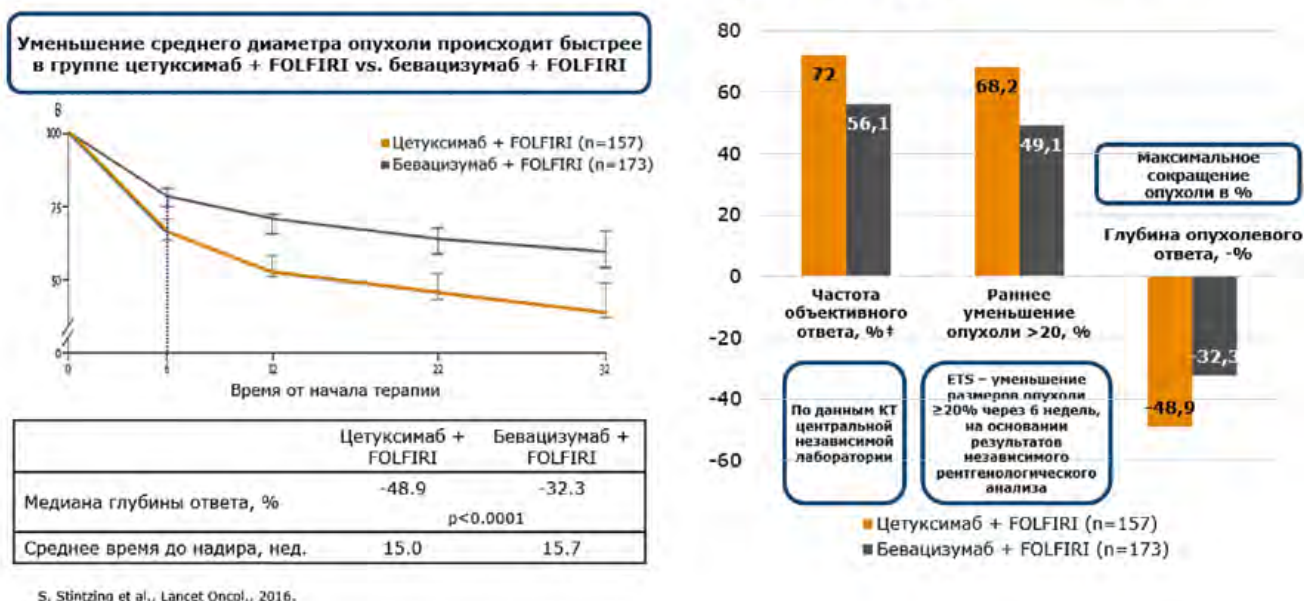


Рисунок 1. Преимущества цетуксимаба по частоте, глубине и скорости наступления объективного ответа (анализ исследования FIRE-3, сравнение комбинаций цетуксимаб + FOLFIRI против бевацизумаб + FOLFIRI).

по сравнению с бевацизумабом чаще регистрировались ранние объективные ответы – при оценке на 8-й неделе терапии ЧОО с уменьшением опухоли $\geq 30\%$ составила 64 против 45%; $p = 0,0520$, отмечена также большая глубина ответов (65,0 против 46,3%; $p = 0,0018$) и большая продолжительность ответов (медиана 11,4 против 9,0 месяца; ОР = 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,88; $p = 0,0110$).

Метаанализ этих трех рандомизированных клинических исследований показал, что назначение в первой линии терапии мКРР RAS wt анти-EGFR-антител, по сравнению с бевацизумабом, достоверно и значительно (в 1,46 раза) увеличивает вероятность получения объективного ответа [32], рисунок 2. Как и при сравнении с одной химиотерапией, при сравнении с бевацизумабом выигрыш от назначения анти-EGFR-антител в отношении непосредственной эффективности, оцениваемой по ЧОО, не зависел от локализации первичной опухоли и отмечался как при левостороннем, так и при правостороннем КРР [25].

1.3.3. Эффективность триплета FOLFOXIRI, комбинация с цетуксимабом

Наиболее эффективным режимом ХТ мКРР является схема FOLFOXIRI, которая включает в себя все три активных препарата (ириновые, оксалиплатин, инфузию 5-фторурацила/лейковорин) [33, 34]. По сравнению с FOLFIRI, режим FOLFOXIRI почти в два раза увеличивает частоту объективного ответа (с 34 до 60%; $p < 0,0001$), в 2,5 раза – возможность выполнения резекции R0 (с 6 до 15%, $p = 0,0330$). Показаны также достоверные преимущества FOLFOXIRI в отношении ВП и ОБ, однако этот выигрыш сопровождался существенным увеличением частоты нежелательных явлений. Так, периферическая полинейропатия II–III степени регистрировалась у 0% больных группы FOLFIRI и у 19% пациентов группы FOLFOXIRI

Применение анти-EGFR + ХТ в 1 линии терапии мКРР RAS wt имеет существенное преимущество в сравнении с анти-VEGF + ХТ по ЧОО

Данные мета-анализа сравнения эффективности анти-EGFR + ХТ vs бевацизумаб + ХТ в 1 линии терапии мКРР RAS wt

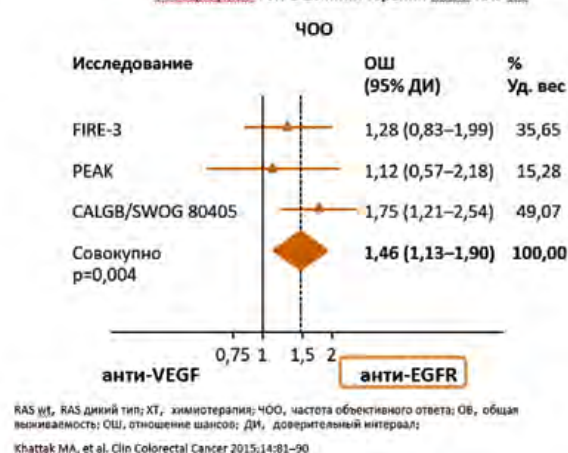
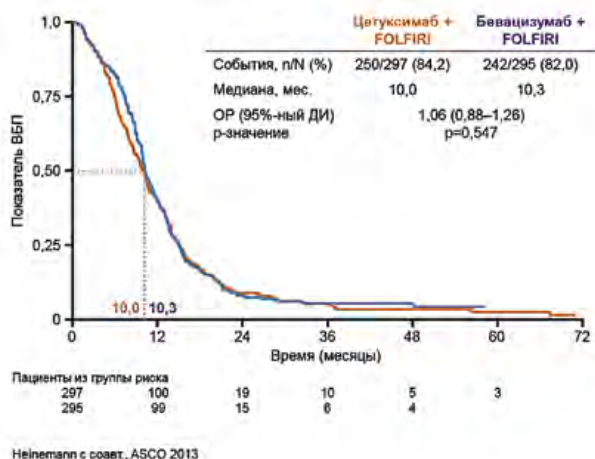


Рисунок 2. Метаанализ трех РКИ: преимущество анти-EGFR-антител по сравнению с бевацизумабом по ЧОО.

($p = 0,0001$), нейтропения III–IV степени – у 28 и 50% соответственно ($p = 0,0006$). В РКИ III фазы были показаны также преимущества триплета в комбинации с бевацизумабом по сравнению с дуплетом с бевацизумабом [35–38].

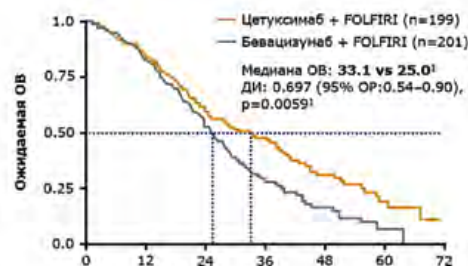
В рандомизированном многоцентровом исследовании II фазы FOCUS оценили эффективность добавления цетуксимаба к модифицированному режиму FOLFOXIRI в конверсионной терапии пациентов с неоперабельными метастазами в печени без мутаций RAS и BRAF [39]. В группу цетуксимаба с триплетом рандомизировано 67 пациентов, в группу контроля (только триплет) – 34. Интересно, что первичной конечной точкой было полное отсутствие проявлений опухоли

FIRE-3: ВБП была идентичной в группах бевацизумаба и цетуксимаба



FIRE-3 демонстрирует преимущество ОВ в группе цетуксимаб + ХТ vs бевацизумаб + ХТ в 1-й линии терапии мКРР RAS wt^{1,2}

Открытое рандомизированное мультицентровое КИ III фазы²



RAS wt, RAS даный тип ХТ, химиотерапия; ОВ, общая выживаемость; ОР, относительный риск; ДИ, доверительный интервал;

1. Saitong S, et al. ESMO 2014 (Abstract 18A11);
2. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065–1075;

Рисунок 3. FIRE-3 (цетуксимаб против бевацизумаба): выживаемость без прогрессирования болезни и общая выживаемость.

ли, которое определялось как процент пациентов с резекций R0, полным ответом или макроскопически определяемой полной абляцией всех опухолевых очагов, вторичными точками – частота резекций R0, общая частота резекций, ЧОО, глубина ответа, ВБП и ОВ. Достигнутый показатель полного отсутствия проявлений опухоли в группе цетуксимаба составил 70,1 против 41,2% в контрольной группе (разница +29,0%; 95% ДИ: 9,1–48,8%; $p = 0,005$). Цетуксимаб обеспечил впечатляюще высокую общую ЧОО – 95,5 против 76,5% в группе одного триплета (разница +19,1%; 95% ДИ: 17,4–36,4%; $p = 0,010$), а также большую глубину ответа (56,1 против 44,0%, $p = 0,012$). Общая частота резекций составила 55,2 против 29,4%, $p = 0,014$; анализ ВБП и ОВ показал тенденцию в пользу группы цетуксимаба. Частота нежелательных явлений III–IV степени была одинаковой.

Таким образом, для пациентов с мКРР без мутаций в генах RAS, целью лечения которых является достижение объективного ответа, оптимальным вариантом таргетной терапии первой линии является назначение анти-EGFR антител. Необходимо также отметить, что только цетуксимаб сравнивался с бевацизумабом в РКИ III фазы.

II.1. Группа 3. Цель терапии – контроль заболевания с увеличением продолжительности жизни

Несмотря на успехи комбинированных подходов, включающих интенсивную персонализированную химиотаргетную терапию и агрессивную хирургию, дополненную другими локальными видами лечения, большинство пациентов с мКРР имеют нерезектабельные метастазы и нуждаются в исходном выстраивании последовательной стратегии системного лечения, которая обеспечит максимальное продление жизни при сохранении ее качества. Основой лечения таких пациентов, как правило, является назначение химиотерапевтических дуплетов, при этом вопрос о выборе таргетного препарата у пациентов без мутаций в генах RAS и BRAF на сегодняшний день практически решен благодаря проведенным рандомизированным исследованиям и подгрупповым анализам. В этом разделе мы обсудим результаты сравнения анти-EGFR- и анти-VEGF-антител в отношении показателей выживаемости.

II.1 Прямое сравнение комбинации ХТ + анти-EGFR с ХТ + бевацизумаб – выживаемость

В РКИ III фазы FIRE-3 сравнили комбинации FOLFIRI + цетуксимаб и FOLFIRI + бевацизумаб в первой линии терапии мКРР [26, 27]. При первой оценке ВБП («короткий» тест KRAS) разницы между группами получено не было: медианы ВБП составили 10,3 против 10,4 месяца, ОР = 1,04, $p = 0,69$ (рис. 3), а вот показатели общей выживаемости различались. В группе цетуксимаба медиана ОВ достигла 28,8, в группе бевацизумаба – 25,0 месяца (ОР = 0,77; $p = 0,0164$; 95% ДИ: 0,620–0,953). Последующий анализ, проведенный у пациентов без мутации RAS (полный тест без мутаций в 1-м, 2-м, 3-м, 4-м экзонах KRAS и во 2-м, 3-м, 4-м экзонах NRAS), был доложен на ESMO 2013. В группе RAS wt показатели ВБП также не различались (для цетуксимаба и бевацизумаба медианы ВБП составили 10,5 и 10,4 месяца соответственно; $p = 0,627$) при сохранившемся достоверном преимуществе цетуксимаба в отношении увеличения продолжительности жизни (медианы ОВ 33,1 и 25,9 месяца соответственно; $p = 0,010$).

Необходимо отметить, что обычно различия в общей выживаемости при абсолютно одинаковых кривых выживаемости без прогрессирования болезни объясняются различиями в эффективности последующих (после первого прогрессирования) линий терапии. И действительно, последующий анализ РКИ FIRE-3 показал [40], что ВБП во второй линии после цетуксимаба оказалась больше, чем ВБП во второй линии после бевацизумаба, что и сказалось в итоге на увеличении ОВ в группе пациентов, получивших цетуксимаб в первой линии (рис. 4). Так, из 592 пациентов 414 (69,9%) получали терапию второй линии и 256 (43,2%) – терапию третьей линии. В последующем 47,1% пациентов, первоначально назначенных в группу А (цетуксимаб), получали бевацизумаб, а 52,2% пациентов, первоначально назначенных в группу В (бевацизумаб), получали цетуксимаб или панитумумаб. Впоследствии оксалиплатин был назначен в 55,9% (группа А) и 53,2% (группа В) случаев. Медианы ВБП и ОВ от начала терапии второй линии были больше у пациентов группы А (после цетуксимаба) по сравнению с группой В (после бевацизумаба): медианы ВБП – 6,5 против 4,7 месяца (ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,54–0,85; $p < 0,0010$),

а медианы ОБ – 16,3 против 13,2 месяца (ОР = 0,70; 95% ДИ: 0,55–0,88; $p = 0,0021$), рисунок 4.

Аналогичные данные о преимуществах анти-EGFR-антитела панитумумаб по сравнению с бевацизумабом в первой линии терапии мКРР *RAS wt* были получены в относительно небольшом исследовании II фазы РЕАК [31]. В этом исследовании 170 пациентов имели *RAS wt* и 156 пациентов – *RAS wt / BRAF wt*. Медиана ВБП была больше для панитумумаба по сравнению с бевацизумабом в группе *RAS wt* (12,8 против 10,1 месяца; ОР = 0,68 [95% ДИ: 0,48–0,96]; $p = 0,0290$) и *RAS wt / BRAF wt* (13,1 против 10,1 месяца; ОР = 0,61 [95% ДИ: 0,42–0,88]; $p = 0,0075$). Медиана ОБ (при 68% событий ОБ) для панитумумаба, по сравнению с бевацизумабом, в популяциях *RAS wt* и *RAS wt / BRAF wt* составила 36,9 против 28,9 месяца (ОР = 0,76 [95% ДИ: 0,53–1,11]; $p = 0,15$) и 41,3 против 28,9 месяца (ОР = 0,70 [95% ДИ: 0,48–1,04]; $p = 0,08$) соответственно. Медианы продолжительности ответа (11,4 против 9,0 месяца; ОР = 0,59 [95% ДИ: 0,39–0,88]; $p = 0,011$) и глубины ответа (65,0 против 46,3%; $p = 0,0018$) были также лучше в группе панитумумаба. Больше пациентов с панитумумабом имели ранний объективный ответ $\geq 30\%$ на 8-й неделе (64 против 45%; $p = 0,052$), который был связан с улучшенной ВБП и ОБ. Никаких новых сигналов безопасности не поступало.

Данные о возможном снижении эффективности анти-EGFR-антител после бевацизумаба получены также в исследовании PRODIGE 18 [41].

Таким образом, последовательность применения таргетных препаратов может быть более важной, чем воздействие отдельных агентов в рамках одной линии. У пациентов с опухолями дикого типа *RAS* применение в первой линии терапии анти-EGFR-антител может увеличить эффективность последующей терапии, включая антиангиогенные препараты.

II.1.2. Прямое сравнение комбинации ХТ + анти-EGFR с ХТ + бевацизумаб – выживаемость в зависимости от локализации первичной опухоли

Как мы уже говорили выше, анти-EGFR-антитела обеспечивают большую ЧОО и при право-, и при

Влияние первой линии химиотерапии на последующие

Ретроспективный анализ данных исследования FIRE-3



Первая линия ХТ с цетуксимабом обеспечивает большую ВБП и ОБ на второй линии ХТ

ВБП, выживаемость без прогрессирования; ОБ, общая выживаемость; ПЗ, прогрессирование заболевания; ХТ, химиотерапия.
Modest DP, Steinberg S, von Welschthal LF, et al. *Oncotarget*. 2017;8(82):105749–105760.

Рисунок 4. Анализ ВБП и ОБ на последующей линии терапии после цетуксимаба или бевацизумаба.

левостороннем КРР. В отличие от объективного ответа, преимущества в выживаемости на анти-EGFR-терапии оказались ограничены левосторонней локализацией первичной опухоли.

Данные о влиянии локализации первичной опухоли (справа или слева) на исходы в исследовании FIRE-3 были опубликованы онлайн только в ноябре 2020 года [42]. Ретроспективная оценка выживаемости была проведена в популяции дикого типа *RAS*, где правая сторона относится к опухолям, расположенным в слепой кишке до селезеночного изгиба поперечно-ободочной кишки, а левая – к опухолям от селезеночный изгиба к прямой кишке. Среднее время наблюдения в общей популяции *RAS wt* в группах цетуксимаба и бевацизумаба составляло 71 месяц (95% ДИ: 66–77) и 76 месяцев (95% ДИ: 66 – не достигнуто) соответственно. На момент анализа умерли 82% пациентов в группе FOLFIRI + цетуксимаб и 90% пациентов в группе FOLFIRI + бевацизумаб. ОБ была достоверно больше в группе цетуксимаба по сравнению с бевацизумабом ($p = 0,012$): медианы ОБ составили 31 (95% ДИ: 25–36) и 26 месяцев (95% ДИ: 23–29) соответственно (ОР = 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,94), показатели 3-летней и 5-летней выживаемости – 43 против 33% и 18 против 9% соответственно. *Выигрыш в ОБ был ограничен пациентами с левосторонними первичными опухолями (ОР = 0,70; $p = 0,004$), различий в выживаемости при правосторонних опухолях не отмечено ($n = 88$; ОР = 1,27; $p = 0,290$).*

Аналогичное влияние локализации первичной опухоли на клинические исходы анти-EGFR- и анти-VEGF-терапии было выявлено в РКИ CALGB/SWOG 80405 [43] при *RAS wt* (цетуксимаб + ХТ достоверно увеличивал выживаемость по сравнению с бевацизумабом + ХТ при левостороннем мКРР, медианы ОБ составили 39,3 против 32,7 месяца; ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,59–0,99; $p = 0,040$), а также в ряде других программ, после чего это заключение было подтверждено несколькими метаанализами.

Так, D. Arnold с соавт. [44] проанализировали данные на 2159 (37,5%) *RAS wt*-пациентов из 5760, включенных в шесть РКИ. В 515 случаях опухоль располагалась справа и в 1644 – слева. Локализация имела как прогностическое, так и предикторное значение: правосторонние опухоли имели худший прогноз независимо от терапевтической группы (эксперимент или контроль соответственно) в отношении ОБ (ОР = 2,03; 95% ДИ: 1,69–2,42 и ОР = 1,38 [95% ДИ: 1,17–1,63]), ВБП (ОР = 1,59; 95% ДИ: 1,34–1,88 и 1,25; 95% ДИ: 1,06–1,47) и ЧОО (ОШ = 0,38; 95% ДИ: 0,28–0,50 и ОШ = 0,56; 95% ДИ: 0,43–0,73). Анти-EGFR-антитела достоверно улучшали выживаемость у пациентов с левосторонними опухолями: для ОБ ОР = 0,75 (95% ДИ: 0,67–0,84), для ВБП ОР = 0,78 (95% ДИ: 0,70–0,87), при правосторонней локализации выигрыша не было (для ОБ ОР = 1,12; 95% ДИ: 0,87–1,45; для ВБП ОР = 1,12; 95% ДИ: 0,87–1,44). Значение p для взаимодействия локализации и ОБ или ВБП $< 0,001$ и $0,002$ соответственно. Еще в одном метаанализе [45] было показано, что левосторонние опухоли де-

Таблица 1
Цетуксимаб + ХТ в первой линии терапии мКРР RAS wt: ключевые исследования

Исследование	Конечные точки		Группы сравнения	Результаты		
	Первичная	Вторичные		ВБП, мес. (субанализ для АС)	ОВ, мес. (субанализ для АС)	ОО, %
OPUS ^[24] RAS wt; n = 87 R1:1	ВБП	ОВ, ОО, безопасность	Цетуксимаб + FOLFOX	12,0	19,8	58
			FOLFOX	5,8	17,8	29
			Р-критерий	0,06	0,8	0,008
CRYSTAL ^[23] 1A RAS wt n = 367 R1:1 (левосторонняя локализация опухоли, n = 280 ^[57])	ВБП	ОВ, ОО, безопасность	Цетуксимаб + FOLFIRI	11,4 (12)	28,4 (28,7)	66,3
			FOLFIRI	8,4 (8,9)	20,2 (21,7)	38,6
			Р-критерий	0,001 (0 < 001)	0,002 (0,002)	0,034
TAILOR ^[58] 1A RAS wt N = 393 R1:1 (левосторонняя локализация опухоли, n = 308 ^[59])	ВБП	ОВ, ЧОО, безопасность	Цетуксимаб + FOLFOX	9,2 (9,3)	20,7 (22)	61,1
			FOLFOX	7,4 (7,9)	17,8 (18,3)	39,5
			Р-критерий	0,004 (0,006)	0,02 (0,007)	0,034
FIRE-3 ^[26-28] 1A RAS wt; n = 330 R1:1 (левосторонняя локализация опухоли, n = 273 ^[42])	ЧОО	ВБП, ОВ, время до неудачи терапии, глубина ответа, частота резекции, безопасность	Цетуксимаб + FOLFIRI	10,3 (10,6)	31,1 (38,2)	72,0
			Бевацизумаб + FOLFIRI	10,4 (11,1)	25,6 (28,2)	56,1
			Р-критерий	0,71 (0,79)	0,012 (0,01)	0,0029
CALGB/SWOG 80405 ^[29-30] 1A RAS wt (n = 689) R1:1 (левосторонняя локализация опухоли, N = 325 ^[43])	ОВ, ВБП	НЯ, связанные с терапией, вторая ВБП, цена	Цетуксимаб + ХТ	11,4 (12,0)	32,0 (39,3)	68,6
			Бевацизумаб + ХТ	11,3 (11,1)	31,2 (32,1)	53,8
			Р-критерий	0,31	0,4 (< 0,0001)	< 0,01

Примечание: 1A – 1-я линия; R – рандомизация; ВБП – выживаемость без прогрессирования; АС – левосторонняя локализация; НЯ – нежелательные явления; ОВ – общая выживаемость; ОО – объективный ответ; ЧОО – частота объективного ответа.

монстрировали лучшую ОВ (ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,59–0,85; $p = 0,0002$), ВБП (ОР = 0,84; 95% ДИ: 0,72–0,98; $p = 0,0300$) и ЧОО (ОШ = 0,66; 95% ДИ: 0,48–0,92; $p = 0,0100$) на терапии ингибиторами EGFR. Напротив, при правосторонних опухолях ингибиторы VEGF были связаны с увеличением ВБП (ОР = 1,48; 95% ДИ: 1,14–1,92; $p = 0,003$), тенденцией к увеличению ОВ (ОР = 1,23; 95% ДИ: 0,93–1,63; $p = 0,140$), но с некоторым уменьшением шансов на объективный ответ (ОШ = 0,85; 95% ДИ: 0,52–1,38; $p = 0,510$), что согласуется с обсужденными ранее данными о высокой ЧОО на терапии анти-EGFR и при право-, и при левосторонних опухолях.

Таким образом, если у пациента с мКРР RAS wt целью лечения является продление жизни, выбор лечебной тактики определяется локализацией первичной опухоли: при левостороннем мКРР вариантом выбора являются анти-EGFR-антитела, которые, по сравнению с бевацизумабом, увеличивают не только ВБП, но и ОВ.

Сводные данные по сравнению комбинаций цетуксимаба с ХТ против одной ХТ, а также цетуксимаба с ХТ против бевацизумаба с ХТ при левостороннем мКРР RAS wt приведены в таблице 1.

II. Цетуксимаб в поддерживающей терапии мКРР

II.1. Стратегии первой линии терапии

В отличие от эффективности, оптимальная продолжительность ХТ первой линии все еще является предметом исследований и обсуждения. Так, на сегодняшний день в отношении больных с нерезектабельным метастатическим КРР можно выбрать одну из трех стратегий.

1. Продолжение до прогрессирования или неприемлемой токсичности (независимо от общего числа курсов) – такая тактика сопряжена с серьезной токсичностью и значимым ухудшением качества жизни.
2. Стратегия *stop and go*: проведение какого-то определенного числа курсов (как правило, в течение 6 ме-

сяцев непрерывно), затем прекращение терапии (так называемые химиотерапевтические каникулы) и возобновление лечения после прогрессирования болезни. При этом выбор режима, того же самого или нового, определяется «свободным» от ХТ интервалом времени.

3. Поддерживающая терапия (*maintenance*), при которой после определенного числа курсов активной индукционной комбинированной химиотерапии (обычно в течение 3–4 месяцев) больные переводятся на менее токсичное поддерживающее лечение – монотерапию фторпиримидином, или таргетным препаратом, или их комбинацией. Она продолжается либо до прогрессирования болезни, либо в течение фиксированного промежутка времени, после чего вновь возобновляется более активная терапия. Такой подход может увеличить время до прогрессирования болезни, что в целом скажется на увеличении продолжительности жизни больных. Ранее были показаны преимущества поддерживающей терапии комбинацией бевацизумаба с фторпиримидинами (капецитабином или инфузией 5-фторурацила), которая превосходила один бевацизумаб по эффективности. К сожалению, сравнение комбинации бевацизумаб/фторпиримидин с одним фторпиримидином в поддержке не проводилось [46, 47, 48, 49].

II.2. Цетуксимаб в поддерживающей терапии мКРР

Цетуксимаб также был изучен в поддерживающей терапии мКРР. Первое исследование – NORDIC VII [50] – оказалось неудачным, так как цетуксимаб вводили вместе со струйным 5-фторурацилом (сегодня мы знаем, что анти-EGFR-антитела комбинируются только с инфузионным введением 5-фторурацила), однако затем была подтверждена эффективность поддерживающей терапии цетуксимабом в монорежиме и в комбинации с иринотеканом.

В РКИ MACRO-2 сравнили стратегию непрерывного лечения комбинацией цетуксимаб + FOLFOX-6 до про-

грессирования болезни или перевод на поддерживающую монотерапию цетуксимабом после восьми циклов комбинированной терапии [51]. Результаты представлены в *таблице 2* и на *рисунке 5*. Показано, что *перевод на поддержку цетуксимабом в монорежиме не ухудшает результаты, обеспечивая сравнимые показатели ВБП, ОБ и ЧОО* – достоверных различий в этих показателях не выявлено.

Можно ли совсем прекратить терапию и сделать перерыв в лечении без проигрыша в эффективности? В небольшом РКИ [52] 56 пациентов с мКРР RAS/BRAF wt, которые в первой линии получили 9–12 циклов терапии комбинацией «цетуксимаб + FOLFIRI» без прогрессирования, рандомизировали на прекращение лечения (наблюдение) или поддерживающую терапию сначала цетуксимабом с иринотеканом (6–12 циклов), затем продолжение поддержки одним цетуксимабом. Показано, что *поддерживающая терапия цетуксимабом достоверно – в два раза – увеличивает выживаемость до неудачи лечения по сравнению с наблюдением*: медианы составили 19,0 против 9,5 месяца, $p = 0,001$. Под выживаемостью до неудачи лечения подразумевалось отсутствие рецидива, нерезидивной смертности или добавления другой системной терапии.

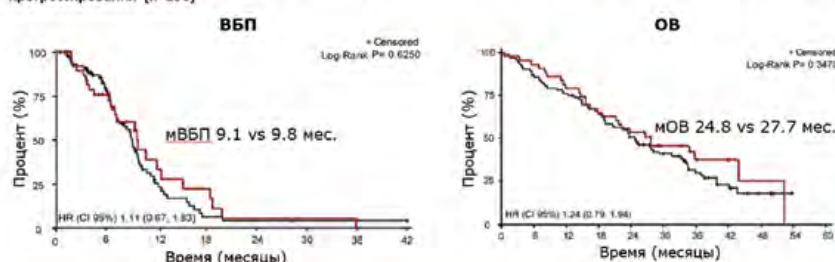
Второе анти-EGFR-антитело панитумумаб также изучалось в поддерживающей терапии мКРР в исследовании VALENTINO [53], в котором в качестве поддержки сравнили монотерапию панитумумабом и комбинацию панитумумаба с инфузионным лейковорином/5-фторурацилом. Показано, что комбинация имеет достоверные преимущества по медиане ВБП (12,0 против 9,9 месяца) и показателю 10-месячной выживаемости без прогрессии (59,9 против 49,0%), при этом *риск прогрессирования и смерти при проведении монотерапии панитумумабом был в 1,51 раза выше по сравнению с комбинацией* (ОР = 1,51; 95% ДИ: 1,11–2,07; $p = 0,01$). По результатам исследования можно сделать вывод о том, что если в первой линии пациент получал схему с панитумумабом, в качестве поддерживающей терапии необходимо использовать комбинацию панитумумаба и инфузионного лейковорина/5-фторурацила.

Таблица 2
Результаты перевода на поддерживающую терапию цетуксимабом по сравнению с продолжением цетуксимаба с ХТ до прогрессирования

	ИП популяция (RAS wt анализ)	
	Цетуксимаб поддержка, n = 92	Цетуксимаб + mFOLFOX, n = 44
ВБП 9-мес, %; ОШ (95% ДИ)	63 (53–73)	70 (57–84)
	0,72 (0,33–1,55); $p = 0,3952$	
Медиана ВБП, мес; ОР (95% ДИ)	9 (7–10)	10 (7–13)
	1,13 (0,70–1,82); $p = 0,6250$	
Медиана ОБ, мес; ОР (95% ДИ)	25 (19–32)	28 (18–44)
	1,24 (0,79–1,94); $p = 0,3478$	
ОО, %; ОШ (95% ДИ)	54 (44–65)	48 (33–62)
	1,30 (0,63–2,68); $p = 0,4696$	

Поддержка цетуксимабом после 8 циклов цетуксимаба + ХТ не уступает по ВБП и ОБ использованию цетуксимаба + ХТ до прогрессирования

MACRO-2: 8 циклов цетуксимаб + FOLFOLX, затем перевод на поддержку цетуксимабом против цетуксимаб + FOLFOLX до прогрессирования [n=136]



Поддержка в монорежиме цетуксимабом сопоставима по эффективности со схемой цетуксимаб+FOLFOLX до прогрессирования

ВБП, выживаемость без прогрессирования; м, медиана; ОБ, общая выживаемость; ПЗ, прогрессирование заболевания; ХТ, химиотерапия
Aranda E, et al. Eur J Cancer 2018; 101:263–272

Рисунок 5. Перевод на поддерживающую терапию одним цетуксимабом по сравнению с терапией цетуксимаб + ХТ до прогрессирования.

Таким образом, перевод на поддерживающую терапию одним цетуксимабом по эффективности не уступает комбинации (продолжению цетуксимаба с ХТ) до прогрессирования болезни, и эта стратегия имеет преимущества по выживаемости перед полным перерывом в лечении.

III. Возможность отложенного назначения цетуксимаба в рамках первой линии терапии (после получения ответа на мутации, начиная с второго, третьего или четвертого курса ХТ)

Нередко назначение в первой линии комбинации с бевацизумабом связано с относительно длительным периодом ожидания ответа молекулярно-генетического исследования на мутации RAS и BRAF и желанием врача или пациента немедленно начать лечение. Однако цетуксимаб, назначенный в первой линии у пациентов с отсутствием мутаций и левосторонней локализацией первичной опухоли, достоверно увеличивает продолжительность жизни. Возникает вопрос: Что лучше – начать терапию инфузионным дуплетом, подождать ответ и, при отсутствии мутаций, добавить цетуксимаб или сразу назначить ХТ с бевацизумабом? Эту проблему изучили Palmeri с соавт. [54], сравнив показатели выживаемости больных мКРР RAS/BRAF wt, которые в первой линии получали либо ХТ в комбинации с бевацизумабом с первого курса лечения, либо начинали ХТ, а анти-EGFR добавлялись со 2–3-го курса – после получения результатов анализа на мутации. Оказалось, что даже отсроченное добавление анти-EGFR обеспечивало более высокие показатели эффективности лечения по сравнению с немедленным назначением бевацизумаба: так, ЧОО составила 66,7 и 45,6%; ОР для ВБП = 0,69 (95% ДИ: 0,55–0,86), ОР для ОБ = 0,83 (95% ДИ: 0,64–1,04). Ретроспективный анализ данных регистра Чехии CORECT (n = 573) [55] также показал, что отсроченное добавление

Таблица 3
Отсутствие различий в эффективности лечения при добавлении анти-EGFR-антител ко второму, третьему и четвертому циклам

	мВБП, мес (95% ДИ)	p	мОВ, мес (95% ДИ)	p
Когорта А: анти-EGFR МКА были добавлены к 1-му циклу химиотерапии; n = 401	12,9 (11,5–14,3)		30,6 (25,2–36,1)	
Когорта В: анти-EGFR МКА были добавлены ко 2-му циклу химиотерапии; n = 71	9,7 (9,1–10,3)	A vs. B p = 0,185	Н/д	A vs. B p = 0,645
Когорта С: анти-EGFR МКА были добавлены к 3-му или 4-му циклу химиотерапии; n = 101	11,5 (9,8–13,2)	A vs. C p = 0,826	37,9 (28,6–47,3)	A vs. C p = 0,052

анти-EGFR-антител, начиная со второго, третьего и даже четвертого цикла лечения, не влияет на эффективность первой линии терапии мКРР RAS wt (табл. 3).

IV. Новый режим дозирования цетуксимаба: раз в 2 недели

Так как инфузионные режимы химиотерапии проводятся раз в 2 недели, более удобным и для врача, и для пациента было бы введение цетуксимаба также раз в 2 недели. Такой режим – цетуксимаб 500 мг/м² внутривенно раз в 2 недели – был изучен в целом ряде исследований, после чего его эффективность сравнили с эффективностью стандартного режима в метаанализе A. Matsuda и соавт. [56]. По данным метаанализа, новый режим дозирования цетуксимаба 500 мг/м² внутривенно раз в 2 недели оказался эквивалентен по эффективности режиму 250 мг/м² внутривенно еженедельно: для ЧОО ОШ = 0,93 (p = 0,57); для ВБП ОР = 1,03 (p = 0,96) и для ОВ ОР = 1,10 (p = 0,78). Токсичность режима введения цетуксимаба раз в 2 недели была также сопоставима с токсичностью стандартного еженедельного режима дозирования: для кожной токсичности любой степени ОР = 0,91 (p = 0,56); III–IV степени – ОР = 0,73 (p = 0,56); гастроинтестинальная токсичность III–IV степени ОР = 0,68 (p = 0,39); гематологическая токсичность III–IV степени ОР = 1,11 (p = 0,66). Анализ реальной клинической практики также не показал различий в общей выживаемости при введении цетуксимаба раз в 2 недели или еженедельно, как в любой линии терапии (ОР = 0,94; 95% ДИ: 0,85–1,03), так и в рамках первой линии (ОР = 1,05; 95% ДИ: 0,86–1,29) [57].

В заключение нашего обзора необходимо отметить, что системное лечение мКРР прошло долгий путь от отдельных исследований по оценке эффективности тех или иных комбинаций до создания стройной концепции последовательного назначения схем химиотаргетной терапии в зависимости от целей терапии, а также характеристик как пациента, так и опухоли.

Анти-EGFR-антитело цетуксимаб применяется у пациентов без мутаций в генах *RAS* и *BRAF*, обеспечивая высокую частоту объективного ответа (с ранними и глубокими ответами) при любой локализации первичной опухоли и выигрыш в выживаемости, по сравнению с бевацизумабом, при опухолях левосторонней локализации. Перевод на поддерживающую терапию цетуксимабом в монорежиме не уступает продолжению комбинированного лечения цетуксимабом с инфузионным дуплетом. При необходимости

начать лечение до получения результата молекулярно-генетического анализа выигрыш от назначения препарата не снижается при его отсроченном добавлении со второго, третьего или четвертого курсов, а комбинация ХТ с более поздним началом терапии цетуксимабом в целевой популяции превосходит ХТ с ранним добавлением бевацизумаба. В итоге широкое применение современных персонализированных методов терапии мКРР позволит не только достичь лучших результатов в лечении отдельных пациентов, но и внести ощутимый вклад в достижение таких ключевых целей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», как снижение годичной летальности и повышение доли больных, состоящих на учете 5 лет и более.

Список литературы / References

1. <https://pub.s7.exacttarget.com/3lwjocnzbai>
2. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164
3. <https://nop2030.ru/files/2017/11/national-strategy.pdf>
4. Weber SM, Jamagin WR, DeMatteo RP et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 643–650.
5. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759–766.
6. Tomlinson JS, Jamagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575–4580.
7. Adam R, Barroso C. Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2011; 29: abstr 3519.
8. Osterlund P, Salminen T, Soveri L-M, et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Regional Health* 2021 (V 3), doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100049
9. 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: 44–70.
10. Федянин М. Ю., Гладков О. А., Гордеев С. С., Рыков И. В., Трякин А. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10). 22.
11. Fedyanin M. Yu., Gladkov O. A., Gordeev S. S., Rykov I. V., Tryakin A. A. i in. Praktyczne wskazówki dotyczące farmakoterapii raka okrężnicy i połączenia odbytniczko-sigmoidealnego. Nowotwory złośliwe: Wztyczne RUSSCO Practice # 3s2, 2020 (tom 10). 22.
12. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
13. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.
14. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*, published online October 11, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
15. Primrose J.N., Falk S., Finch-Jones M. et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. *Proc. ASCO* 2013, abstr. 3504.
16. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. XELOX против FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011; 105 (1): 58–64.
17. Grothey A. A comparison of XELOX with FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2009; 6 (1): 10–1.
18. Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 229–37.
19. Jordan K, Kellner O, Kegel T et al. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4 (1): 46–50.
20. Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *EORTC study 40015. Ann Oncol* 2008; 19: 920–926.

20. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779–4786.
21. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*, 2011; 377 (9783): 2103–14.
22. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. (2011) Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line therapy of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT0014314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J. Clin. Oncol.*, 29 (Suppl. 4): abstract 365.
23. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1; 33 (7): 692–700.
24. Bokemeyer C, Kohne CC-H, Ciardello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutation in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Jul; 51 (10): 1243–1252.
25. Holch J W, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017; 80: 87–98.
26. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Deker T., et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol* 2013, 31 (suppl.): abstr LBA3506.
27. Heinemann V., Stintzing S., Jung A., Rossius L., et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (Suppl 3): Abstract LBA 17.
28. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (10): 1426–1434.
29. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). ASCO 2014, oral presentation, abstr LBA3.
30. Lenz H-J, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of FOLFIRI or mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab for patients with expanded RAS analyses in untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. ESMO 2014 – oral presentation – abstr. 5010.
31. Rivera F, Karthaus M, J Randolph Hecht J R, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32 (8): 1179–1190.
32. Khattak M, Marin H, Davidson A, et al. 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; 14 (2): 81–90.
33. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 23–30.
34. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (13): 1670–6.
35. Falcone A., Cremolini C., Masi G., et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl): abstr 3505.
36. Loupakis F., Schirripa M., Caporella C., et al. Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab. *British J Cancer* 2013, 108: 2549–2556.
37. Cremolini C, Loupakis F, Antonietti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015 Oct; 16 (13): 1306–15.
38. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3: e170278.
39. Hu H, Wang K, Huang M, et al. Modified FOLFOXIRI With or Without Cetuximab as Conversion Therapy in Patients With RAS/BRAF Wild-Type Unresectable Liver Metastases Colorectal Cancer: The FOCULM Multicenter Phase II Trial. *Oncologist* 2021; 26 (1): e90–e98.
40. DP Modest, S Stintzing, L Fischer von Weikersthal, et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: First-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors in metastatic colorectal cancer *J Clin Oncol* 33: 3718–3726, 2015
41. Benouna J, Hiet S, Bertaut A, Bouche O, Deplanque G, Borel C, et al. Continuation of Bevacizumab против Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE 18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5: 83–90.
42. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Deker T., et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *British Journal of Cancer* 2021 [V124], pages 587–594.
43. Venook AP, et al. Outcome in the CALGB80405. ESMO 2016. Special Session. Right or left metastatic colon cancer: Will the side change your treatment?
44. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017; 28: 1713–29.
45. Jiang W, Yu Q, Ning R, Zhao W, Wei C. Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type RAS metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 4271–81.
46. Yalcin S, Uslu R, Dane F et al. A randomised, multicenter phase III trial of bevacizumab plus capecitabine as maintenance treatment after initial treatment with bevacizumab plus XELOX in previously untreated metastatic colorectal cancer. *JCO* 2011; 11 (4 suppl): 474.
47. Tabernero J, Aranda E, Gomez A et al. Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent (s/a) BEV as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO Trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors [TD]). *JCO* 2010; 28 (15 suppl): 3501.
48. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B et al. First-Line XELOX Plus Bevacizumab Followed by XELOX Plus Bevacizumab or Single-Agent Bevacizumab as Maintenance Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III MACRO. *Oncologist* 2012, 17: 15–25.
49. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00973609>. Randomized three arm phase III trial on induction treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin- and bevacizumab-based chemotherapy for 24 weeks followed by maintenance treatment with a fluoropyrimidine and bevacizumab vs. bevacizumab alone vs. no maintenance treatment and reinduction in case of progression for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer.
50. Guren T.K., Thomsen M., Kure E.H., et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *British Journal of Cancer* 2017 (116): 1271–1278. DOI: 10.1038/bjc.2017.93.
51. Aranda E, Garcia-Alfonso P, Benavides M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer*. 2018; 101: 263–272. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.024.
52. Jiang T, Chen H, Zheng J, et al. Cetuximab Maintenance Therapy in Patients with Unresectable Wild-Type RAS and BRAF Metastatic Colorectal Cancer: A Single-Institute Prospective Study. *Adv Ther*. 2020; 37 (6): 2829–2840. DOI: 10.1007/s12325-020-01360-8.
53. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone против Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019; 5 (9): 1268–1275. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1467 Palmieri LJ. *Oncologist*. 2020; 25 (2): e266–e275.
54. Fiala O, Veskmova V, Chloupkova R, et al. Impact of Delayed Addition of Anti-EGFR Monoclonal Antibodies on the Outcome of First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer Patients: a Retrospective Registry-Based Analysis. *Target Oncol*. 2018; 13 (6): 735–743. DOI: 10.1007/s11523-018-0597-7.
55. Matsuda A, Yamada T, Jamjitrang S, et al. Comparison Between Biweekly and Weekly Cetuximab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2020; 40 (6): 3469–3476. DOI: 10.21873/anticancer.14333.
56. Pescott C., et al. *J. Clin. Oncol*. 38: suppl 4; abstr 23. ASCO GICS2020.
57. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1; 3 (12): 1742]. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (2): 194–201. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3797.
58. Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (30): 3031–3039. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.3183.
59. Shukui Qin, Weijian Guo, et al. Final overall survival (OS) analysis of first-line (1L) FOLF-FOX-4 ± cetuximab (cet) in patients (pts) with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase 3 TAILOR trial. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36: 15 Suppl, 3521–3521 [poster].

Статья поступила / Received: 09.06.21
Получена после рецензирования / Revised: 15.06.21
Принята в печать / Accepted: 17.06.21

Сведения об авторе

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим № 1)¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета². E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN: 2483–6309. Author ID: 707707. ORCID: 0000–0001–7728–9533

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для переписки: Артамонова Елена Владимировна. E-mail: artamonovae@mail.ru.

Для цитирования: Артамонова Е.В. Современная стратегия лечения метастатического колоректального рака – ключ к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим колоректальным раком без мутаций в генах RAS. *Медицинский асфавит*. 2021; (19):54–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-54-63>

About the author

Artamonova Elena V., DM Sci, head of Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy No. 1)¹, prof. at Dept of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine². E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN: 2483–6309. Author ID: 707707. ORCID: 0000–0001–7728–9533

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

For correspondence: Artamonova Elena V. E-mail: artamonovae@mail.ru.

For citation: Artamonova E. V. Modern strategy for treatment of metastatic colorectal cancer as key to increasing life expectancy of patients with metastatic colorectal cancer without mutations in RAS genes. *Medical alphabet*. 2021; (19):54–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-54-63>

