



© М.А. Осипов

## Противоопухолевая терапия в поздних линиях у больных метастатическим раком толстой кишки

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© М.А. Osipov

## Late-Line Antitumor Treatment for Metastatic Colorectal Cancer

SBHI Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости. Лечение метастатического колоректального рака (мКРР) в 1-й и 2-й линиях достоверно улучшает общую выживаемость (ОВ). Проблема выбора терапии в поздних линиях заключается прежде всего в том, что предлеченным больным необходимо подобрать терапию, которая при управляемой токсичности сможет быть эффективной и улучшить показатели выживаемости. Цель — анализ данных литературы о современных методах лекарственного лечения мКРР в поздних линиях с учетом персонализации лечения в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли и факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения.

**Результаты.** В обзоре систематизированы данные литературы о вариантах терапии мКРР в 3-й и последующих линиях, сделан акцент на персонализацию лечения в зависимости от различных факторов.

**Выводы.** Большинству больных мКРР в 3-й линии показана терапия трифлуридин/типирацилом в сочетании с бевацизумабом, вне зависимости от статуса мутации KRAS. Монотерапия регорафенибом или трифлуридином/типирацилом обладает меньшей эффективностью, в особенности при наличии неблагоприятных факторов, таких как время от диагноза метастатической болезни менее 18 месяцев, большая опухолевая масса и наличие метастазов в печени. При наличии мутации BRAF или гиперэкспрессии HER2 целесообразен более прецизионный подход с использованием таргетной терапии — анти BRAF и MEK ингибиторов в сочетании с EGFR терапией, а также комбинация трастузумаба с пертузумабом соответственно. Иммунотерапия также может быть использована у больных, ранее ее не получавших с опухолями, ассоциированными с микросателлитной нестабильностью.

**Ключевые слова:** обзор; метастатический колоректальный рак; регорафениб; трифлуридин/типирацил; фруквинтиниб; анти HER2 терапия; иммунотерапия; BRAF

**Для цитирования:** Осипов М.А. Противоопухолевая терапия в поздних линиях у больных метастатическим раком толстой кишки. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(1): 35–47.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-35-47

**Introduction.** Colorectal cancer (CRC) holds one of the leading positions in the structure of oncological diseases. Treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in the first and second-lines significantly improves overall survival (OS). The main problem of selecting therapy in later lines is to find an effective, improving survival rates treatment with manageable toxicity for pretreated patients.

**Aim.** To analyze the literature data on modern methods of drug treatment for mCRC in later lines, considering personalization of therapy based on molecular genetic characteristics of the tumor and factors influencing long-term treatment outcomes.

**Results.** The literature review systematizes the data on therapy options for mCRC in the third and subsequent lines, focusing on personalized treatment based on various factors.

**Conclusion.** Most patients with mCRC in the third-line of treatment are recommended to receive trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab, regardless of the KRAS mutation status. Regorafenib or trifluridine/tipiracil monotherapy has lower efficacy, particularly when adverse factors are present, such as less than 18 months since the first diagnosis of metastasis, large tumor mass and liver metastases. If BRAF mutation or HER2 overexpression are present, it is advisable to take a more precise approach and use targeted therapy, such as anti-BRAF and MEK inhibitors combined with EGFR therapy, and a combination therapy of trastuzumab with pertuzumab. Immunotherapy can also be used in previously untreated patients with MSI tumors.

**Keywords:** review; metastatic colorectal cancer; regorafenib; trifluridine/tipiracil; fruquintinib; anti-HER2 therapy; immunotherapy; BRAF

**For citation:** Osipov M.A. Late-Line Antitumor Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(1): 35–47. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-35-47

✉ Контакты: Осипов Михаил Анатольевич, osipovmixail@mail.ru

## Введение

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Согласно базе данных GLOBOCAN Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость КРР находится на третьем месте среди мужского населения и на втором месте среди женского [1]. Практически в половине случаев КРР выявляется на поздних стадиях: в России рак прямой и ободочной кишки в 2019 г. на III–IV стадиях был выявлен в 46,9 % и 48,7 % случаев соответственно [2]. За последние годы наблюдается статистически значимая тенденция в увеличении медианы общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим колоректальным раком (мКРР). В M.D. Anderson Cancer Center были проанализированы данные лечения 1 420 больных мКРР, получавших терапию в рамках только реальной клинической практики с 2004 по 2019 гг. Статистически значимые различия наблюдались в ОВ: 5-летняя ОВ увеличилась на 15,7 % у больных, диагноз у которых был установлен с 2013–2015 гг. по сравнению с пациентами, которые заболели в 2004–2006 гг. При многофакторном анализе было показано, что использование 3-й линии лекарственного лечения — регорафениб или трифлуридин/типирацил — применение иммунотерапии и циторедуктивные вмешательства на печени ассоциировались с лучшей выживаемостью [3]. Вместе с тем выбор опций лекарственного лечения мКРР после прогрессирования на фоне 2-х линий представляет собой сложную задачу. Это связано прежде всего с тем, что уже использован весь арсенал самых эффективных цитостатиков и таргетных агентов (окалиплатин, фторпиримидины, иринотекан, анти-EGFR препараты, а также анти-VEGF терапия). Более того далеко не все больные получают лечение в поздних линиях: в исследовании канадских авторов при анализе данных одного центра было обнаружено, что из 200 больных 3-ю линию при мКРР получили 30 %, а 4-ю линию — всего 15 % больных [4]. В 3-й и последующих линиях лекарственного лечения мКРР в настоящее время в арсенале медицинского онколога есть такие препараты как регорафениб, трифлуридин/типирацил. Иммунотерапия в отдельных случаях также может быть рассмотрена как опция у больных с MSI опухолями и не получивших ее ранее. При мутациях BRAF возможно назначение ингибиторов BRAF и MEK в сочетании с анти EGFR препаратами. Анти HER2 терапия может назначаться у пациентов с выявленной гиперэкспрессией HER2 neu. Также, помимо исследований эффективности при

мКРР новых молекул, изучаются комбинации уже зарегистрированных препаратов и эффективность реинтродукции ранее назначенных режимов.

## Материалы и методы

Поиск был осуществлен с использованием медицинских баз данных: PUBMED, Medline, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ, базы данных клинических исследований ClinicalTrials.gov., в период с июня по август 2023 г. Публикации включались согласно критериям приемлемости: рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и данные наблюдательных исследований, а также материалы конференций ESMO и ASCO. Был использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения фактических данных.

## Регорафениб

Регорафениб является наиболее часто используемым препаратом при прогрессировании после 2-х линий лекарственного лечения мКРР. Проведено большое количество клинических исследований по оценке эффективности данного препарата. Во всех из них было показано увеличение медианы ОВ по сравнению с плацебо и наилучшей поддерживающей терапией [5–10, 14]. Результаты исследований суммированы в табл. 1. Наиболее обнадеживающие результаты по ОВ при применении регорафениба по сравнению с плацебо и наилучшей поддерживающей терапией были получены в исследовании CONCUR (n = 204; 136 и 68), которое проводилось в странах Азии и имело схожий дизайн с исследованием CORRECT. Медиана ОВ составила 8,8 мес. по сравнению с 6,3 мес. (OR = 0,550) [7]. Были проведены попытки анализа и выделения того пула больных, которым данный препарат принесет наибольшую пользу. В одной из таких работ — ретроспективном анализе опыта применения регорафениба — у 123 больных было выявлено, что лучше отвечают на терапию те больные, у которых на момент начала лечения высокий статус по шкале ECOG, метастатическое поражение только легочной ткани и время от начала лечения метастатической болезни более 18 мес. Медиана ОВ в этой группе составила 18,7 мес. по сравнению с 7,9 мес. в общей группе. В тоже время при NGS тестировании не было выявлено маркеров — предикторов

лучшего или худшего ответа на терапию регорафенибом, за исключением 3-х больных с наличием амплификации гена HER2 пец, которые быстрее других получили прогрессию на терапии, в то время как амплификация *GAS6* и *SMAD4* мутация были выявлены у двоих больных, которые дольше всех отвечали на терапию регорафенибом — до 33 курсов [12]. Что касается *KRAS* мутации, то влияние ее наличия на результаты терапии регорафенибом противоречивы. С одной стороны, при анализе данных о 654 больных в исследовании REBECCA, получавших регорафениб, ретроспективно было выявлено негативное влияние *KRAS* на ОВ наряду с уже известными факторами (низкий соматический статус, короткое время от постановки диагноза мКРР до начала приема регорафениба, изначально сниженная доза регорафениба, более 3-х метастатических очагов, наличие метастазов в печени). Тем не менее прогностически наличие мутации *KRAS* было менее значимым, чем другие перечисленные факторы (каждому фактору было присвоено определенное количество баллов) [9]. С другой стороны, в одной из последних работ было показано, что статус *KRAS* не является предиктором отсутствия ответа на терапию регорафенибом — были проанализированы результаты лечения 324 больных [13]. В исследованиях CONSIGN и RECORA при подгрупповом анализе также не было выявлено различий в ВПБ и ОВ в зависимости от *KRAS* мутации [8, 14]. При левосторонних опухолях у больных на регорафенибе ( $n = 135$ ) наблюдается более длительная ВПБ по сравнению с больными, у которых были опухоли толстой кишки с правосторонней локализацией — 2,6 мес. и 1,9 мес. соответственно,  $p = 0,04$ , тем не менее данный анализ носил ретроспективный характер и не были указаны данные по ОВ [15]. Согласно данным исследования CORRELATE, нежелательные явления (НЯ) 3–4 степени по СТСАЕ, связанные с терапией, встречались у 35 % больных. Наиболее частыми НЯ 3–4 степени по СТСАЕ были утомляемость (9 %), ладонно-подошвенный синдром (7 %) и гипертония (6 %). Связанные с препаратом фатальные НЯ 5 степени, были зарегистрированы у 1 % больных, а редукция дозы в связи с НЯ потребовалась 24 % больных [6]. Терапия регорафениб может быть эффективной опцией с приемлемой токсичностью в поздних линиях лечения мКРР, однако перед назначением этого препарата целесообразно оценить общесоматический статус пациента, локализацию метастазов, количество метастатических очагов и время от даты постановки диагноза мКРР. Принимать же во внимание наличие или отсутствие мутации *KRAS* и локализацию первичной опухоли не следует,

учитывая, с одной стороны, неоднозначность полученных в разных исследованиях данных на этот счет, с другой стороны, ретроспективный их характер.

### Фруквинтиниб

Фруквинтиниб представляет собой высоко-селективный пероральный ингибитор тирозинкиназ (ИТК) VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Клинические данные об этом препарате появились после публикации результатов рандомизированного исследования FRESCO-1, куда включались больные мКРР ( $n = 416$ ), получившие 3 и более линии лекарственного лечения, данная терапия сравнивалась с плацебо, стратификация проводилась по наличию анти VEGF терапии ранее и статусу *KRAS*, никто из больных не получал ранее регорафениб, включались лишь пациенты азиатской популяции. Медиана ОВ была статистически значимо больше у больных, получавших фруквинтиниб по сравнению с плацебо и составила 9,3 мес. по сравнению с 6,6 мес. [16]. В исследовании 3 фазы FRESCO-2 (NCT04322539) больные ( $n = 691$ ) также рандомизировались на 2 группы 2:1 — фруквинтиниб в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией и плацебо в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией. В отличие от исследования FRESCO-1 включались пациенты не только азиатской популяции, а также 50 % пациентов ранее получали регорафениб и 100 % — антиангиогенную терапию. Первичная конечная точка в данном исследовании — ОВ. Медиана наблюдения — 11,2 мес. Медиана ОВ в группе препарата ( $n = 461$ ) составила 7,4 мес. и 4,8 мес. в группе плацебо, медиана ВПБ в группе фруквинтиниба — 3,7 мес. (95 % ДИ, 3,5–3,8) по сравнению с 1,8 мес. в группе плацебо. Следует также отдельно отметить тот факт, что при анализе было выявлено преимущество у больных, получавших ранее как регорафениб, так и FTD/ТPI. Нежелательные явления 3 степени, связанные с терапией, зарегистрированы у 164 (36 %) больных в группе фруквинтиниба и у 26 (11,3 %) в группе плацебо. Наиболее частым НЯ была гипертония (14 %), слабость (12 %) и ладонно-подошвенный синдром (6 %). Редукция дозы понадобилась 110 больным в группе фруквинтиниба (24,1 %) и 9 больным в группе плацебо (3,9 %), тем не менее полная отмена терапии в группах была сопоставима 20,4 % и 21,1 % соответственно. [17]. Учитывая результаты исследований, данный препарат после регистрации вполне может стать новым стандартным лечением в 4-й линии мКРР ввиду более благоприятного профиля токсичности по сравнению с регорафенибом.

### Трифлуридин/типирацил

Трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102) представляет собой соединение аналога тимидина – трифлуридина (FTD) и ингибитора тимидинфосфорилазы типирацила гидрохлорида (TPI) [18]. В настоящее время он уже наряду с регорафенибом является стандартом 3-й линии лекарственного лечения мКРР. Было проведено 3 наиболее крупных исследования по оценке эффективности и безопасности этого препарата по сравнению с плацебо, все они оказались положительными по первичной конечной точке ОВ. Основные особенности и результаты данных исследований приведены в табл. 1 [19–21]. Согласно данным одного из этих исследований, RECURSE, НЯ 3–4 степени зарегистрированы у 69 % больных. Наиболее частыми из них были нейтропения (38 %), анемия (18 %) и гипербилирубинемия (9 %). НЯ привели к редукации дозы у 14 % и прекращению терапии у 4 % больных [21]. На ESMO 2020 были доложены результаты поданализа терапии FTD/TPI в исследовании RECURSE: больные ретроспективно были поделены на 3 группы: с хорошими прогностическими характеристиками (GPC:1–2 метастатических очага и временем от диагноза метастатической болезни более 18 мес.,  $n = 386$ ), плохими прогностическими характеристиками (PPC, 3 и более метастатических очагов и/или менее 18 мес. от диагноза метастатической болезни,  $n = 414$ ); наилучшими респондерами на терапию были пациенты с небольшой опухолевой массой, временем более 18 мес. от дебюта метастатической болезни и отсутствием метастазов в печени (BPS,  $n = 153$ ). В данной группе больных медиана ВВП составила 5,4 мес. по сравнению с 1,9 мес., медиана ОВ — 16,4 мес. по сравнению с 8,6 мес. на плацебо, в то время как в ИТТ группе медиана ВВП составила 2,0 мес. против 1,7 мес. и медиана ОВ — 7,2 против 5,2 мес. [22]. В более позднем исследовании, опубликованном в 2023, обнаружено, что наличие мутации KRAS G12 является неблагоприятным фактором при терапии трифлуридин/типирацил и сказывается на ОВ. В первой части этой работы были проанализированы данные о 960 больных мКРР, получавших FTD/TPI в Италии и Великобритании в рутинной клинической практике. Было выявлено, что при наличии мутации KRAS G12 ОВ при лечении FTD/TPI статистически более низкая; ОВ больных KRAS G12 была меньше в сравнении с больными, у которых была обнаружена KRAS G13 мутация. Во второй части были изучены данные клинического исследования RECURSE ( $n = 800$ ). Как было сказано выше, влияние наличия KRAS мутации уже было оценено в рамках этого исследования,

но не был проведен кодон-специфичный анализ. При проведении кодон-специфичного анализа было установлено, что в группе FTD/TPI при наличии KRAS G12 мутации ( $n = 279$ ) не было получено увеличения ОВ по сравнению с плацебо (6,4 и 5,8 мес. соответственно, ОР = 0,97; 95 % ДИ 0,73–1,20;  $p = 0,85$ ). Напротив, при выявлении KRAS G13 мутации ( $n = 60$ ) было выявлено статистически значимое увеличение ОВ в группе FTD/TPI (8,7 и 2,9 мес. соответственно, ОР = 0,29; 95 % ДИ 0,15–0,55,  $p < 0,001$ ) [23]. Следует подчеркнуть, что мутация в 13 кодоне встречается реже, чем в 12 кодоне, по литературным данным в 14–29 % случаев [24]. Позднее результаты исследований RECURSE (NCT01607957), TERRA (NCT01955837) и J003 (JapicCTI-090881) были включены в метаанализ — всего 1 357 больных, из которых у 478 была обнаружена KRAS мутация в 12 кодоне и у 130 KRAS — мутация в 13 кодоне. По результатам проведенного метаанализа, было выявлено, что терапия FTD/TPI улучшает показатели ОВ по сравнению с плацебо, несмотря на наличие мутации KRAS в 12 (ОР, 0,77 (95 % ДИ: 0,64–0,91,  $p = 0,0026$ ) и 13 кодонах [25]. На ASCO 2023 были представлены результаты применения FTD/TPI в сочетании с бевацизумабом в 3-й линии лечения мКРР. В международное исследование 3-й фазы SUNLIGHT включались пациенты, получившие не более 2-х линий лечения мКРР ( $n = 492$ ). Медиана ВВП при добавлении бевацизумаба была больше на 3,2 мес., чем при монотерапии FTD/TPI (5,6 мес. против 2,4 мес.), а медиана ОВ составила 10,8 мес. против 7,5 мес. Наиболее частым побочным эффектом в обеих группах терапии были нейтропения, тошнота и анемия. У больных, получавших ранее бевацизумаб, также был отмечен клинический эффект от комбинации FTD/TPI и бевацизумаба уже в третьей линии. Около 70 % пациентов в исследовании имели RAS мутации в опухоли, при этом кодонспецифичного анализа не было [26]. Данные по токсичности указаны в табл. 3. Таким образом, трифлуридин/типирацил является эффективным препаратом и обладает управляемым профилем токсичности, комбинация же его с бевацизумабом приводит к еще более обнадеживающим результатам лечения в 3-й линии мКРР. Что касается влияния наличия мутации KRAS на результаты терапии, то, на наш взгляд, эта тема бесспорно заслуживает внимания, особенно в контексте кодон-специфического анализа мутаций, однако требует дальнейшего изучения в рамках проспективных клинических исследований. В настоящее время наличие мутации KRAS не должно являться противопоказанием для назначения трифлуридин/типирацил как в монотерапии, так и в сочетании с бевацизумабом.

Таблица 1. Результаты исследований по эффективности терапии регорафениб, трифлуридин/типирацил +/- бевацизумаб, фруквингиниб

| Название Исследования                 | Проспективное рандомизированное | n    | Возраст, медиана | Популяция                       | Медиана ОВ, мес.     | Медиана ВВП, мес.     | Таргетная анти VEGF до | Таргетная анти EGFR до | <18 мес. От диагноза метастатической болезни | ECOG $\geq$ 2 | KRAS Мутация | Влияние KRAS на ОВ | Ссылка |
|---------------------------------------|---------------------------------|------|------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|--|---------------|--------------|--------------------|--------|
| Трифлуридин/типирацил +/- бевацизумаб |                                 |      |                  |                                 |                      |                       |                        |                        |  |               |              |                    |        |
| J003                                  | да                              | 139  | 63               | Азия                            | 9 /6,6<br>ОР 0,56,   | 2/1                   | 78 %                   | 63 %                   | Нет данных                                   | 3%            | 45 %         | нет                | [19]   |
| TERRA                                 | да                              | 406  | 58               | Азия                            | 7,8 /7,1<br>ОР 0,79  | 2 /1,8<br>ОР: 0,43;   | 100 %                  | 100 %                  | Нет данных                                   | Нет данных    | 37 %         | нет                | [20]   |
| RECOURSE                              | да                              | 800  | 63               | Европа, США, Азия               | 7,2 /5,2<br>ОР 0,68  | 2/1,7                 | 45 %                   | 45 %                   | 21 %   | 0             | 51 %         | нет                | [21]   |
| SUNLIGHT                              | да                              | 492  | 62               | Европа, США                     | 10,8/7,5<br>ОР 0,61  | 5,6/2,4<br>ОР 0,44    | 72,4 %                 | 94,4 %                 | 42,3 %                                       | 0             | 70 %         | нет                | [26]   |
| Регорафениб                           |                                 |      |                  |                                 |                      |                       |                        |                        |  |               |              |                    |        |
| CORRECT                               | да                              | 505  | 61               | США, Австралия, Европа, Азия    | 6,4<br>ОР 0,77       | 1,9<br>ОР: 0,49;      | 80 %                   | 43 %                   | 18 %   | 0             | 54 %         | нет                | [5]    |
| CORRELATE                             | нет                             | 1037 | 65               | Европа, Азия, Латинская Америка | 7,7                  | 2,9                   | 86 %                   | 39 %                   | 30 %   | 6%            | 56 %         | Не оценено         | [6]    |
| CONCUR                                | да                              | 136  | 57,5             | Азия                            | 8,8<br>ОР 0,550      | 3,2<br>ОР 0,311       | 42 %                   | 43 %                   | 39 %   | 0             | 34 %         | нет                | [7]    |
| CONSIGN                               | нет                             | 2864 | 62               | Европа, США, Австралия          | Не оценено           | 2,7                   | 96 %                   | Нет данных             | 18 %   | 0             | 51 %         | Не Оценено         | [8]    |
| REBECCA                               | нет                             | 654  | 64               | Франция                         | 5,6                  | 2,7                   | 92 %                   | 97 %                   | 20,6 %                                       | 10,6%         | 53,2 %       | да                 | [9]    |
| RECORA                                | нет                             | 458  | 67               | Германия                        | 5,6                  | 3,2                   | Нет данных             | Нет данных             | Нет данных                                   | Нет данных    | Нет данных   | нет                | [14]   |
| Japan PMS                             | нет                             | 787  | 65               | Япония                          | 7,0                  | -                     | 91 %                   | 62,3 %                 | Нет данных                                   | 8,3%          | 45,4 %       | нет                | [10]   |
| Фруквингиниб                          |                                 |      |                  |                                 |                      |                       |                        |                        |  |               |              |                    |        |
| FRESCO-1                              | да                              | 416  | 55               | Азия                            | 9,3 /6,6<br>ОР 0,65  | 3,7 /1,8<br>ОР 0, 626 | 30 %                   | 14,2 %                 | 41,3 %                                       | 0             | 43,5 %       | да                 | [16]   |
| FRESCO-2                              | да                              | 691  | 64               | Европа, США, Азия               | 7,4 /4,8<br>ОР 0,662 | 3,7 /1,8<br>ОР 0, 321 | 96 %                   | 39 %                   | 8 %  | 0             | 63 %         | нет                | [17]   |

Таблица 2. Результаты исследований по эффективности терапии в поздних линиях лечения мКРР при наличии гиперэкспрессии HER2, мутации BRAF и MSI

| Название  | Фаза | Первичная конечная точка | Число больных | Медиана возраста | Анти EGFR до | Анти VEGF до | Линия | Есог 2     | ЧОО    | МОВ, месяцы              | мВПБ, месяца           | Ссылка       |
|---|------|--------------------------|---------------|------------------|--------------|--------------|-------|------------|--------|--------------------------|------------------------|--------------|
| Анти HER 2 терапия                              |      |                          |               |                  |              |              |       |            |        |                          |                        |              |
| HERACLES-A (трастузумаб+лапатиниб)              | 2    | ЧОО                      | 32            | 62               | 100 %        | 74 %         | >4    | 0          | 28 %   | 10                       | 4,7                    | [29]<br>[30] |
| HERACLES – B (пертузумаб+TDM1)                  | 2    | ЧОО                      | 30            | 60               | 87%          | 83%          | >3    | 0          | 9,7 %  | -                        | 4,8                    | [31]         |
| MuPathway (трастузумаб+пертузумаб)              | 2    | ЧОО                      | 57            | 55               | 56%          | Нет данных   | >4    | 2 %        | 32%    | 11,5<br>14<br>(KRASwt)   | 2,9<br>5,3<br>(KRASwt) | [33]<br>[34] |
| TAPUR (трастузумаб+пертузумаб)                  | 2    | ЧОО                      | 28            |                  |              |              | >3    | 0          | 25%    | 60 нед                   | 17,2 нед               | [32]         |
| TRUMPН (трастузумаб+пертузумаб)                 | 2    | ЧОО                      | 19            | Нет данных       | Нет данных   | Нет данных   | >3    | Нет данных | 30%    | Нет данных               | 4-                     | [35]         |
| DSTINY-CRC01(трастузумаб+дурруктекан)           | 2    | ЧОО                      | 53            | 57               | 100 %        | 75,5 %       | >4    | 0          | 45,3%  | 15,5                     | 6,9                    | [36]         |
| DSTINY-CRC02(трастузумаб+дурруктекан)           | 2    | ЧОО                      | 80            | Нет данных       | Нет данных   | Нет данных   | >3    | 0          | 37,8%  | Нет данных               | 5,8                    | [37]         |
| MOUNTAINEER когорта A+B (трастузумаб+тукагиниб) | 2    | ЧОО                      | 84            | 56               | Нет данных   | Нет данных   | >3    | 3,6 %      | 38,1 % | 24,1                     | 8,2                    | [38]         |
| HER2-FUSCC-G(трастузумаб+пирогалинб)            | 2    | ЧОО                      | 16            | Нет данных       | Нет данных   | Нет данных   | 3     | Нет данных | 50 %   | 16,8                     | 7,53                   | [39]         |
| Терапия при мутации BRAF                        |      |                          |               |                  |              |              |       |            |        |                          |                        |              |
| Энкорafenиб+цетуксимаб                          | 3    | ОВ                       | 220           | 61               | Нет данных   | Нет данных   | 2-3   | 2%         | 20 %   | 9,3                      | 4,2                    | [43]         |
| Энкорafenиб +цетуксимаб+аллелисиб               | 1/2  | БРВ                      | 52            |                  | Нет данных   | Нет данных   |       |            | 27 %   | 15,2                     | 5,4                    | [44]         |
| Вемурафениб+панитумумаб                         | 1    | ЧОО                      | 15            | 62               | Нет данных   | Нет данных   | 1-3   | 0          | 13 %   | 7,6                      | 3,2                    | [45]         |
| Вемурафениб+принотекан+цетуксимаб               | 2    | БРВ                      | 49            | 59,7             | Нет данных   | Нет данных   | 1-3   | 0          | 17 %   | 9,6                      | 4,2                    | [46]         |
| Дабрафениб+панитумумаб                          | 1    | Безопасность             | 20            | 57               | 5 %          | Нет данных   | 1-3   | 0          | 10 %   | 13,2                     | 3,5                    | [47]         |
| Дабрафениб+панитумумаб+траметиниб               | 1    | Безопасность             | 91            | 58               | 14 %         | Нет данных   | 1-4   | 0          | 21 %   | 9,1                      | 4,2                    | [47]         |
| Иммунотерапия при MSI                           |      |                          |               |                  |              |              |       |            |        |                          |                        |              |
| Checkmate 142 ниволумаб                         | 2    | ЧОО                      | 74            | 52,5             | 42 %         | 77 %         | 1-4   | 0          | 34%    | Не достигнута            | 6,6                    | [49]         |
| Checkmate 142 Ниволумаб+ипилимумаб              | 2    | ЧОО                      | 119           | 58               | 29 %         | 57 %         | 1-4   | 0          | 65%    | Не достигнута<br>38,4-NE |                        | [51]         |
| NIPICOL Ниволумаб+ипилимумаб                    | 2    | ЧОО                      | 53            | 56,5             | 45 %         | 58 %         | >3    | 0          | 59,7 % | Не достигнута            |                        | [50]         |
| KEYNOTE164 пембролизумаб                        | 2    | ЧОО                      | 124           | 53               | Нет данных   | Нет данных   | 1-4   | 0          | 33 %   | 31,4                     | 2,3                    | [52]         |
| SAMCO-PRODIGE-54 Авелумаб /химиотерапия         | 2    | ВБП                      | 122           | 66               | Нет данных   | Нет данных   | 2     | 9 %        | 29,5 % | 25,8                     | 12,3                   | [53]         |

**Таблица 3. Сравнительная характеристика НЯ в исследованиях препаратов фруквентиниб, регорафениб, трифлуридин/типирацил +/- бевацизумаб**

| Нежелательное явление 3 степени                      | Фруквентиниб FRESKO-2 | Регорафениб CORRELATE | Трифлуридин/типирацил RECOURSE | Трифлуридин /типирацил+бевацизумаб SUNLIGHT |
|--|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|---|
| гипертензия  | 14 %                  | 7 %                   | -                              | 5,7 %                                       |
| протеинурия  | 2 %                   | 1 %                   | -                              |   |
| Ладонно-подошвенный синдром                          | 6 %                   | 17 %                  | 2 %                            | -   |
| сыпь   | -                     | 6 %                   | -                              | -   |
| слабость   | 12 %                  | 10 %                  | 7 %                            | 1,2 %                                       |
| Снижение аппетита                                    | 2 %                   | 3 %                   | 4 %                            | < 1 %                                       |
| Диарея   | 4 %                   | 7 %                   | 3 %                            | < 1 %                                       |
| тошнота  | 1 %                   | < 1 %                 | 2 %                            | 1,6 %                                       |
| анемия   | -                     | 3 %                   | 18 %                           | 6,1 %                                       |
| тромбоцитопения                                      | -                     | 3 %                   | 5 %                            | 2,8 %                                       |
| нейтропения  | -                     | 3 %                   | 38 %                           | 8,9 %                                       |
| Процент больных, которым потребовалась редукция дозы | 24,1 %                | 24 %                  | 14 %                           | Нет данных                                  |

### Анти HER2 терапия

Гиперэкспрессия HER2 при КРР отмечается в 2 % всех случаев и в 5–6 % при IV стадии и диком типе KRAS. Следует отметить, что имеются особенности в ИГХ исследовании КРР на наличие гиперэкспрессии HER2 — HERA-CLES Diagnostic Criteria [27–29]. Согласно статистике от 65 % до 90 % больных, у которых определялась гиперэкспрессия HER2, были с левосторонними опухолями и раком прямой кишки. Более того, мКРР с амплификацией HER2 ассоциирован с большим количеством метастатических очагов, наиболее встречаемы метастазы в легких, а также высокая частота метастазирования в головной мозг, порядка 20 % [29–33]. Ранее наличие гиперэкспрессии HER2 расценивалось как негативный прогностический фактор при мКРР, было ассоциировано с отсутствием ответа на анти-EGFR терапию. Тем не менее применение таргетной анти-HER2 терапии у этой небольшой группы больных может быть эффективным. Было проведено небольшое количество клинических исследований 2-й фазы с достаточно ограниченным количеством включенных больных, в которых изучалась эффективность различных вариантов анти HER2 терапии — трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб и трастузумаб эмтазин, трастузумаб дерукстекан, тукатиниб и их комбинации в поздних линиях лечения мКРР. Не все из них оказались позитивными по первичной конечной точке (табл. 2). Тем не менее в нескольких работах было показано, что применение трастузумаба в сочетании с пертузумабом позволяет добиться в 30 % случаев объективного ответа

[32–35]. Также внимания заслуживают результаты исследования 2-й фазы DESTINY-CRC01 (трастузумаб дерукстекан), где было продемонстрировано, что в когорте больных с гиперэкспрессией или амплификацией HER2 (n = 53) медиана ОБ составила 15,5 мес. (8,8–20,80). Медиана ВВП составила 6,9 мес. (4,1–8,7). Следует отметить, что все больные, включенные в исследование, ранее получали стандартные режимы химиотерапии, анти EGFR (100 %) и анти VEGF терапию (75,5 %), а 30,2 % больных — другую анти HER 2 терапию. Нежелательные явления 3 степени были отмечены у 66 %, чаще всего наблюдалась анемия и нейтропения. У 4-х пациентов был диагностирован пневмонит (2 — вторая степень; 2 — пятая степень, смерть, связанная с лечением) [36]. В 2023 г. были также опубликованы результаты 2-й фазы DESTINY-CRC02, где была показана необходимость применения дозы трастузумаб дерукстекана 5,4 мг/кг и отсутствие влияния наличия мутации KRAS и другой анти-HER2 терапии в анамнезе на результаты лечения. Медиана ВВП составила 5,8 мес. [37]. Более того, продолжают исследования с включением новых анти HER2 препаратов, так при применении тукатиниба в сочетании с трастузумабом были получены лучшие данные по ОБ, медиана ОБ составила 24,1 мес. [38–39]. Таким образом, у относительно небольшой группы больных есть опция персонализации терапии и назначения двойной таргетной блокады, или в будущем также и трастузумаб дерукстекана с ожидаемой эффективностью в достижении объективного ответа и тенденцией к увеличению ОБ, несмотря на позднюю линию лечения.

## Терапия при мутации в гене BRAF

BRAF мутации при мКРР встречается в 5–10 % случаев и ассоциирована с более неблагоприятным прогнозом, а медиана ОВ у таких больных колеблется от 10 до 20 мес. [40–41]. В настоящее время продолжается исследование 3 фазы BREAKWATER, где изучается комбинация FOLFOX в сочетании с энкорафенибом и цетуксимабом у больных мКРР в 1-й линии при наличии мутации BRAF, и результаты которого могут изменить существующие стандарты лечения [42]. Что касается поздних линий терапии у данной группы больных, то рекомендуется сочетание анти BRAF и MEK ингибиторов, анти BRAF и MEK ингибиторов и анти EGFR терапии, а также возможно добавление иринотекана. Было проведено некоторое количество исследований 1–3 фазы по изучению эффективности различных схем терапии у этой группы больных, частота объективного ответа составляет 13–27 %, в зависимости от схемы, данные суммированы в табл. 2 [43–47]. Медиана ОВ при применении дабрафениба в комбинации с панитумумабом и траметинибом в 1–4 линиях у 91 больного составила 9,1 мес. Что касается частоты НЯ 3–4 степени, то она высока и составляет 70 %, из них 11 % — сыпь и 10 % — акнеподобный дерматит. Медиана ОВ на терапии дабрафениб в сочетании с панитумумабом в этом же исследовании была больше — 13,2 мес., но в данную группу было включено лишь 20 пациентов. В этом исследовании большинство больных ранее не получало анти EGFR терапию (86–95 % в зависимости от группы), и только у 40–47 % больных терапия в исследовании была в 3 и более поздних линиях лечения [47]. В другом исследовании у больных во 2-й и последующих линиях было изучено применение энкорафениба и цетуксимаба. Были получены данные о 20 % ЧОО и 9,3 мес. медианы ОВ [43]. Несмотря на то, что во все исследования включались пациенты с различным количеством линий терапии в анамнезе (0–4), можно заключить, что непременно стоит рассматривать вопрос о персонализации лечения у этой группы больных в поздних линиях.

## Иммунотерапия

Применение пембролизумаба в первой линии лечения мКРР приводит к значительному увеличению ВВП с 8,2 мес. до 16,5 мес., медиана ОВ не достигнута при использовании пембролизумаба при медиане наблюдения 44,5 мес. [48]. Однако эти обнадеживающие результаты были получены у ранее не леченых больных. Есть ли эффективность чек-поинт ингибито-

ров в поздних линиях терапии мКРР при MSI опухолях? В исследовании Chekmate 142, в 2-х из 3-х групп получали терапию предпочтительные больные — новолумаб (n = 74) и ниволумаб в комбинации с низкими дозами ипилимумаба (n = 119) при наличии MSI. На терапии ниволумаб ЧОО составила 31 %, медиана ОВ не достигнута на момент 21 мес. наблюдения [49]. При терапии ниволумаб в сочетании с ипилимумабом ЧОО более высокая — 65 %, медиана ОВ не достигнута при наблюдении в 50,9 мес. В 2022 г. также были представлены результаты исследования NIPICOL, где у больных мКРР с наличием микросателлитной нестабильности (n = 53) назначался ипилимумаб в сочетании с ниволумабом в течении 4-х курсов, далее терапия продолжалась только препаратом ниволумаб до прогрессирования или не более 20 курсов. При медиане наблюдения в 34,5 мес. медиана ОВ не достигнута, 73,1 % больных живы, из них 82,2 % отвечают на терапию [50]. Не было обнаружено влияния мутации KRAS и BRAF на результаты лечения. Токсичность 3–4 степени зафиксирована у 32 % пациентов, 13 % выбыли из исследования ввиду токсичности терапии [51]. Эффективность пембролизумаба во 2-й и более поздних линиях MSI мКРР изучалась в исследовании 2-й фазы KEYNOTE164. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа. Было включено 53 больных в когорту А (более предпочтительные). ЧОО составила 33 %, медиана ОВ — 31,4 мес. Токсичность 3–4 степени зарегистрирована у 16 % больных, у 3 % привела к остановке терапии и выбыванию из протокола. Наличие KRAS или BRAF мутаций не ухудшало результаты терапии [52]. В 2023 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования 2 фазы SAMCO-PRODIGE 54, где больные мКРР при наличии микросателлитной нестабильности (n = 122) в опухоли получали во 2-й линии авулумаб или стандартную терапию. ЧОО составила 29,5 % и 26,2 % в группах авелумаба и химиотерапии с таргетной терапией. Хотя были получены различия в ВВП (12,3 мес. и 8,1 мес.), ОВ не различалась в 2-х группах и составила 25,8 мес. на авелумабе и 23,4 мес. на фоне химиотерапии [53]. Учитывая наибольший выигрыш от иммунотерапии при MSI опухолях толстой кишки в первой линии, назначение данного вида лечения в поздних линиях не является целесообразным, т. к. лучше придерживаться принципа best first. Тем не менее если данное лечение не было по каким-либо причинам назначено изначально, то использование ниволумаба в монорежиме и в комбинации с ипилимумабом, а также пембролизумаба, является оправданным. Но и при MSS опухолях в поздних линиях терапии намечается тенденция к использованию им-

мунотерапии с ожидаемой эффективностью. Некоторые исследования оказались негативными. Так, в 2018 г. были опубликованы данные рандомизированного исследования 3-й фазы, где сравнивалась эффективность терапии атезолизумаба в монотерапии или в сочетании с кобиметинибом по сравнению с регорафенибом у больных мКРР с отсутствием микросателлитной нестабильности вне зависимости от наличия мутации KRAS. Было включено 363 больных. Исследование было негативным по первичной конечной точке — ОВ, которая составила 8,9 мес. в группе атезолизумаба в сочетании с кобиметинибом, 8,5 мес. в группе регорафениба и 7,1 мес. при монотерапии атезолизумаба. При этом 34–43 % больных опухоли имели PDL экспрессию более 1 % [54]. В более позднем рандомизированном исследовании 3 фазы LEAP-017 сравнивалась эффективность комбинации пембролизумаба в сочетании с ленватинибом и терапия по выбору врача (регорафениб или трифлуридин/типипрацил) у больных мКРР с отсутствием микросателлитной нестабильности. Исследование не показало преимуществ комбинации над стандартом лечения, при медиане наблюдения 18,6 мес. медиана ОВ в группе иммунотерапии и ленватиниба составила 9,8 мес. по сравнению с 9,3 мес. [55]. Тем не менее есть и обнадеживающие результаты у данной группы больных, и в этой связи нельзя не упомянуть рандомизированное исследование 1a/1b фазы при MSS мКРР, где у пациентов в поздних линиях без метастазов в печени изучалась комбинация ботенсимаба (анти-CTLA4) и балсимаба анти PD1) с регорафенибом — ЧОО составила 42 %. [56]. По данным литературы, при высоком tumor mutation burden (TMB) в опухолях также может наблюдаться ответ на иммунотерапию. На ASCO 2020 были доложены результаты применения пембролизумаба при мКРР с высоким TMB (> 9 мутаций на мегабазу, 9–54). Исследование 2 фазы, включено 26 пациентов, для 79 % из которых это была 3 и более поздняя линия лечения. Объективный ответ составил 11 %, медиана ВВП 9,3 недели, а медиана ОВ — 51,9 недель — более 1 года [57].

### Реинтродукция

Учитывая дефицит эффективных опций в 3-й и последующих линиях лекарственного лечения, в рутинной клинической практике допускается реинтродукция ранее воспроизведенных схем химиотерапии. Этот подход может быть рассмотрен у отдельных больных, исходя из данных нескольких ретроспективных исследований, в которых было проведено сравнение эффективности реинтродукции химиотерапии и регора-

фениба. В одном из исследований оценивали ОВ при реинтродукции химиотерапии по схеме FOLFOX (n = 43) и терапию регорафениб (n = 131) среди больных, получивших ранее минимум 2 линии химиотерапии. мОВ была статистически значимо больше в группе больных, получавших FOLFOX — 13 и 6 мес. соответственно (OR = 0,67, 95 % ДИ 0,33–0,66; p = 0,0002) [58]. В другом ретроспективном анализе были изучены данные о 104 больных мКРР, у которых наступило прогрессирование болезни после 2-х линий химиотерапии. 73 из них получали регорафениб, 31 — реинтродукцию предыдущей линии. Медиана ОВ была выше в группе реинтродукции — 12,0 мес. против 6,6 мес. в группе регорафениба [59]. В 2023 опубликованы аналогичные по дизайну российского исследования. Включены были данные по 215 больным, из них 132 получали регорафениб и 83 — ранее применявшуюся схему лекарственного лечения. Не было получено различий в ОВ в группах — 6 месячная ОВ составила 74 % и 70 % соответственно [60]. У отдельных больных, рефрактерных к химиотерапии, возможно также рассматривать реинтродукцию анти EGFR терапии, при отсутствии мутации RAS. Тем не менее данные этих, зачастую ретроспективных исследований, неоднозначны, а число больных, включенных в рандомизированные исследования слишком мало [61–64]. Однако представляется перспективным реинтродукция анти EGFR терапии при отсутствии в крови циркулирующего опухолевого ДНК с RASmut [65]. Но в рутинной клинической практике данный подход в настоящее время не может быть воспроизведен в виду трудоемкости и высокой стоимости. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что с одной стороны, реинтродукция ранее использованных, схема химиотерапии может быть рассмотрена как опция, тем не менее данные были получены ретроспективно и не обладают высоким уровнем доказательности. Данный вопрос требует отдельного изучения в рамках рандомизированных проспективных клинических исследований.

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показывает, что в середине 2023 г. существует достаточное количество опций лекарственного лечения у больных мКРР, получивших 2 и более линий химио- и таргетной терапии. Несмотря на то, что каждая последующая линия считается менее эффективной, многие из схем терапии при мКРР в 3-й и последующих линиях позволяют добиться увеличения частоты объективных ответов, увеличения БРВ и даже ОВ.

В первую очередь следует опираться на факторы (наличие мутации BRAF, MSI, гиперэкспрессию HER), способствующие назначению более точного и эффективного лечения. Тем не менее даже при отсутствии вышеперечисленных молекулярно-генетических характеристик опухоли, существуют варианты лекарственной терапии, которые могут быть эффективны у большинства пациентов. Представляется целесообразным назначение трифлуридина/типирацила в комбинации с бевацизумабом в 3-й линии, ввиду более убедительных данных по ОБ в сравнении с регорафенибом и монотерапии трифлуридин/типирацил. Следует сделать акцент на том, что при принятии решения о продолжении лечения у пациентов в 3-й и последующих линиях важно оценить статус по шкале ECOG, время от начала лечения мКРР, а также локализацию метастатических очагов и их число. Это важно, исходя из данных многих ретроспективных анализов, в которых выявлено статистически значимое улучшение отдаленных результатов терапии при отсутствии неблагоприятных факторов (ECOG  $\geq$  2, время от диагноза метастатической болезни менее 18 мес., более 2-х метастатических очагов, наличие метастазов в печени). Как для регорафениба, так и для трифлуридин/типирацила эти факторы практически полностью совпадают. Таким образом, оценив вышеперечисленные параметры, можно будет спрогнозировать ожидаемую эффективность лечения. Влияние мутации KRAS на эффективность терапии регорафенибом и TAS -102 также изучено в ретроспективных анализах, в большинстве случаев ее наличие не сказывалось на ОБ, тем не менее есть работы, указывающие на обратное, особенно при кодон-специфичном анализе. Учитывая противоречивость результатов исследований о влиянии мутации KRAS на ОБ и ретроспективный характер данных, не следует принимать во внимание ее наличие при решении вопроса о назначении терапии. Необходимо отдельно подчеркнуть, что в клиническую практику могут в ближайшее время войти новые препараты и их комбинации, такие как фруквентиниб, трастузумаб дерукстекал при гиперэкспрессии HER2 и также комбинация регорафениба с иммунотерапией. Наиболее перспективным в этом отношении можно считать фруквентиниб, который не уступает в эффективности и обладает более благоприятным профилем токсичности чем регорафениб. Вопрос о реинтродукции требует дальнейшего изучения в рамках крупных рандомизированных проспективных клинических исследований.

#### *Конфликт интересов*

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### *Conflict of interest*

The author declare no conflict of interest.

#### *Финансирование*

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### *Funding*

The study was performed without external funding.

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Author have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. URL: <https://gco.iarc.fr/>. (23.01.2023).
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020: 252.-URL: [https://oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2019.pdf](https://oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf). [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shachzadova. M: P.A. Herzen Moscow State Research Institute. 2020: 252.-URL: [https://oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2019.pdf](https://oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf). (in Rus)].
3. Zeineddine F., Zeineddine M., Yosef A., et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. NPGG Precis Oncol. 2023; 7(1): 16.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00353-4>.
4. Kennecke H., Berry S., Maroun J., et al. A retrospective observational study to estimate the attrition of patients across lines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer in Canada. Curr Oncol. 2019; 26(6): e748-e754.-DOI: <https://doi.org/10.3747/co.26.4861>.
5. Grothey A., Van Cutsem 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(9863): 303-12.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X).
6. Ducreux M., Petersen L., O'hler L., et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. Eur J Cancer. 2019; 123: 146-154.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.015>.
7. Li J., Qin S., Yau T., et al. CONCUR: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014; 25(2): ii105-ii117.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu193.23>.
8. Van Cutsem E., Martinelli E., Cascinu S., et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. Oncologist. 2019; 24(2): 185-192.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0072>.

9. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B., et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016; 16: 412.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2440-9>.
10. Yamaguchi K., Komatsu Y., Satoh T., et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. *Oncologist*. 2019; 24(7): e450-e457.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0377>.
11. Morivaki T., Fukuoka S., Taniguchi H., et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist*. 2018; 23(1): 7-15.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0275>.
12. Martinelli E., Sforza V., Cardone C., et al. Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment. *ESMO Open*. 2017; 2: e000177.-DOI: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000177>.
13. Trovato G., Valente G., Caleyry M., et al. Efficacy of regorafenib according to extended RAS evaluation: A multicenter retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2023; 34(1): 140-S141.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.416>.
14. Schulz Y., Jansen J., Strauss U., et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(4): 748-748.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4\\_suppl.748](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.748).
15. Yoon S., Lee S., Lee J., et al. The Impact of primary tumor sidedness on the effect of regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer. *J Cancer*. 2019; 10(7): 1611-1615.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.29106>.
16. Li J., Shukui Q., Xu R., et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer the FRESCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 26(24): 2486-2496.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7855>.
17. Dasari N., Lonardi S., Garcia-Carbonero R., et al. LBA25 FRESCO-2: a global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2022; 33(7): 1391-2.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.021>.
18. Федянин М.Ю. Трифлуридин/типирацил (FTD/TPI, TAS-102) в лечении больных метастатическим раком толстой кишки: от предклинических экспериментов до рутинной практики. *Тазовая хирургия и онкология*. 2020; 10: 11-26.-DOI: <https://doi.org/10/17650/2686-9594-2020-10-3-4-11-26>. [Fedyanin M.Yu. Trifluridin/tipiracil (FTD/TPI, TAS-102) in the treatment of patients with metastatic colon cancer: from experiments to routine clinical practice. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2020; 10: 11-26.-DOI: <https://doi.org/10/17650/2686-9594-2020-10-3-4-11-26>. (In Rus)].
19. Yoshino T., Mizunuma N., Yamazaki O., et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10): 993-1001.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70345-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70345-5).
20. Xu J., Kim T., Shen L., et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The TERRA study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(4): 350-358.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245>.
21. Mayer R., Van Cutsem E., Falcone A., et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1909-19.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325>.
22. Tabereno J., Argiles G., Sobrero A., et al. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECOUSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. *EsmoOpen*. 2020; 5: e000752.-DOI: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000752>.
23. Van der Haar J., Ma X., Ooft S., et al. Codon-specific KRAS mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *Nat Med*. 2023; 29: 605-614.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02240-8>.
24. Мазуренко Н.Н., Гагарин И.М., Цыганова И.В., и др. Частота и спектр мутаций KRAS в метастатическом колоректальном раке. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(6): 751-755. [Mazurenko N.N., Gagarin I.M., Tsyganova I.V., et al. The frequency and spectrum of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2013; 59(6): 751-755. (In Rus)].
25. Yoshino T., Van Cutsem E., Li J., et al. Effect of KRAS codon 12 or 13 mutations on survival with trifluridine/tipiracil in pretreated metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *ESMO Open*. 2022; 7(3).-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100511>.
26. Prager G., Taieb J., Fakih M., et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388: 1657-1667.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214963>.
27. Valtorta E., Martino C., Sartore-Bianchi A., et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol*. 2015; 28: 1481-1491.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.98>.
28. Ross J., Fakih M., Ali S., et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: the landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*. 2018; 124: 1358-1373.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31125>.
29. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C., et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 738-746.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00150-9).
30. Tosi F., Sartore-Bianchi A., Lonardi S., et al. Long-term clinical outcome of trastuzumab and lapatinib for HER2-positive colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020; 19(4): 256-262.e2.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.009>.
31. Store-Bianchi A., Lonardi S., Martino C., et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open*. 2020; 5: e000911.-DOI: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000911>.
32. Gupta R., Mangat P., D'Andre S., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in patients with colorectal cancer with ERBB2 amplification or ERBB2/3 mutations: Results from the TAPUR study. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2200306.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.22.00306>.
33. Meric-Bernstam F., Hurwitz H., Raghav K., et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal

- cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(4): 518-530.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30904-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30904-5).
34. Yoshimoto T., Narita Y., Yuki M., et al. Comparative analysis of overall survival in patients with HER2-amplified treatment-refractory metastatic colorectal cancer treated with pertuzumab plus trastuzumab in MyPathway and patients treated in the real-world. *J Clin Oncol.* 2022; 40(4): abstract # 36.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4\\_suppl.036](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.036).
  35. Nakamura Y., Okamoto W., Kato T., et al. TRIUMPH: Primary efficacy of a phase II trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with HER2 (ERBB2) amplification (amp) in tumour tissue or circulating tumour DNA (ctDNA): A GO-ZILA sub-study. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): v199-200.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz246.004>.
  36. Yoshino T., Bartolomeo M., Raghav K., et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER 2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Comm.* 2023; 14: 3332.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38032-4>.
  37. Raghav K., Salvatore S., Takashima A., et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16\_suppl): 3501-3501.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.3501](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3501).
  38. Strickler J., Cercek A., Siena S., et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicenter, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24(5): 496-08.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00150-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00150-X).
  39. Chang J., Xu M., Wang C., et al. Dual HER2 targeted therapy with pyrotinib and trastuzumab in refractory HER2 positive metastatic colorectal cancer: A result from HER2-FUSCC-G study. *Clin Colorectal Cancer.* 2022; 21(4): 347-353.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.07.003>.
  40. Schirripa M., Biason P., Lonardi S, et al. Class 1, 2, and 3 BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: A detailed clinical, pathologic, and molecular characterization. *Clin Cancer Res.* 2019; 25: 3954-3961.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0311>.
  41. Seligmann J., Fisher D., Smith C., et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: Analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol.* 2017; 28: 562-568.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw645>.
  42. Kopetz S., Yoshino T., Kim T., et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib (E) + cetuximab (C) + chemotherapy for BRAFV600E metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2023; 41 (suppl.4): abstr 119.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.3\\_suppl.119](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.3_suppl.119).
  43. Stinzung S., Seufferlein T., Rose C., et al. Encorafenib in combination with cetuximab after systemic therapy in patients with BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer: German health technology assessment-driven analyses from the BEACON CRC study. *Clin Colorectal Cancer.* 2022; 21(3): 244-251.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.04.002>.
  44. Tabernero J., Geel R.V., Guren T.K., et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC). *J Clin Oncol.* 2016; 34(15\_suppl): 3544-3544.-DOI: [https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15\\_suppl.3544](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.3544).
  45. Yaeger R., Cercek A., O'Reilly E., et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(6): 1313-20.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2779>.
  46. Kopetz S., Guthrie K., Morris V., et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021; 39(4): 285-294.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01994>.
  47. Corcoran R., Andre T., Atreya C., et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2018; 8(4): 428-443.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2158-8290.CD-17-1226>.
  48. Diaz Jr L., Shiu K., Kim T., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23(5): 659-670.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8).
  49. Overman M. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. *J Clin Onc.* 2018; 36(4): abstract#635.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.635](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.635).
  50. Cohen R., Meurisse A., Pudiarz T., et al. One-year duration of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: Long-term follow-up of the GERCOR NIPICOL phase II study. *J Clin Onc.* 2022; 40(4\_suppl): abstract 13.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4\\_suppl.013](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.013).
  51. Andre T., Lonardi S., Wong K., et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022; 33(10): 1052-1060.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.008>.
  52. Le T., Kim T., Custem E., et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 11-19.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>.
  53. Taïeb J., Bouche O., André T., et al. Avelumab vs standard second-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and microsatellite instability a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023; e232671.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2761>.
  54. Bendell J., Ciardiello F., Tabernero J., et al. Efficacy and safety results from IMblaze370, a randomised Phase III study comparing atezolizumab plus cobimetinib and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(suppl 5): V123.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy208.003>.
  55. Kawazoe A., Xu R., Passhak M., et al. Lenvatinib plus pembrolizumab vs standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: The phase 3 LEAP-017 study. *Ann Oncol.* 2023; 34 (suppl 1): S179.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.015>.
  56. El-Khoueiry A.B., Fakih M., Gordon M., et al. Results from a phase 1a/1b study of botensilimab (BOT), a novel innate/adaptive immune activator, plus balstilimab (BAL; anti-PD-1

- antibody) in metastatic heavily pretreated microsatellite stable colorectal cancer (MSS CRC). *J Clin Oncol.* 2023; 41(suppl 4): abstr LBA8.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4\\_suppl.LBA8](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.LBA8).
57. Alva A.S., Mangat P.K., Garrett-Mayer E., et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the targeted agent and profiling utilization registry (TAPUR) study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15\_suppl): abstract 1014.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.1014](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1014).
  58. Calegari M., Zurlo I., Di Stefano B., et al. FOLFOX rechallenger versus regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: A retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4s): 669-669.-DOI: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.669](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.669).
  59. Kostek O., Hacıoglu M., Sakin A., et al. Regorafenib or rechallenger chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 83(1): 115-122.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3713-6>.
  60. Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Решетов И.В., и др. Сравнение эффективности и безопасности терапии регорафенибом и реинтродукции химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки – результаты ретроспективного многоцентрового исследования. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(4): 34-43.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43>. [Kuzmina E.S., Fedyanin M.Yu., Reshetov I.V., et al. Efficacy and toxicity of regorafenib compared to reintroduction of chemotherapy in metastatic colon cancer: retrospective multicenter study. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(4): 34-43.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-4-34-43>. (In Rus)].
  61. Santini D., Vincenzi B., Addeo R., et al. Cetuximab rechallenger in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol.* 2012; 23(9): 2313-2318.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr623>.
  62. Tsuru A., Eto T., Masuishi T., et al. Phase II study of third-line cetuximab rechallenger in patients with metastatic wild-type K-RAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line cetuximab plus chemotherapy (JACCRO CC-08). *Ann Oncol.* 2016; 27(6): vi149-vi206.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw370.58>.
  63. Tanioka H., Asano M., Yoshida R., et al. Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study. *Oncol Lett.* 2018; 16(3): 3674-3680.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9127>.
  64. Nogueira A., Rodrigues J., Jacinto P., et al. P-167 Cetuximab rechallenger in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2016; 27(2): ii49-ii50.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw199.161>.
  65. Cremolini C., Rossini D., Dell'Aquila E., et al. Rechallenger for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: A phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(3): 343-350.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080>.

Поступила в редакцию 05.09.2023

Прошла рецензирование 16.10.2023

Принята в печать 19.10.2023

Received 05.09.2023

Reviewed 16.10.2023

Accepted for publication 19.10.2023

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Осипов Михаил Анатольевич / Osipov Mikhail A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9082-1755>.

