

Выбор таргетного препарата во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

За последние 5 лет значимо выросла выживаемость больных метастатическим раком толстой кишки (мРТК). Это обусловлено не только активным внедрением хирургического удаления метастазов и применением таргетных препаратов в 1-й линии терапии, но и тем, что все большему числу пациентов проводится 2-я и последующие линии эффективного системного лечения. В настоящее время внедрение новых таргетных препаратов в 1-й линии терапии привело к формированию как минимум 7 лечебных групп в зависимости от того, что получал пациент в 1-й линии. Поэтому, если ориентироваться на постулаты доказательной медицины, стало труднее определиться с наиболее эффективным лечением во 2-й линии в каждой данной группе больных. Именно сложности выбора таргетных препаратов во 2-й линии терапии у больных с мРТК и посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: метастатический рак толстой кишки, вторая линия химиотерапии, таргетная терапия

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-1-37-42

Choice of targeted drug for second-line metastatic colon cancer chemotherapy

M. Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

During the last 5 years the prognosis of metastatic colorectal cancer patients improved significantly. This results not only from increased amount of surgery for metastatic disease and use of targeted drugs in first-line treatment, but also from increased number of patients receiving effective second- and third-line chemotherapy. Currently a minimum of 7 treatment groups can be distinguished depending on prior first-line chemo- and targeted therapy. Consequentially we have less evidence-based data to guide the treatment choice for next treatment lines. This article discusses the choice of targeted drugs in combination with second-line chemotherapy.

Key words: metastatic colon cancer, second-line chemotherapy, targeted therapy

Введение

За последние 10 лет значимо изменился подход к выбору 2-й линии терапии у больных метастатическим раком толстой кишки (мРТК). Еще 10 лет назад в арсенале врачей было лишь 3 активных препарата — иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины. И лечение заключалось в последовательном применении комбинаций оксалиплатина с фторпиримидинами и иринотекана с фторпиримидинами, причем последовательность их назначения была не важна [1]. В большом метаанализе было показано, что для достижения максимально возможных показателей выживаемости пациент в процессе лечения должен был получить все три вышеупомянутых химиопрепарата, причем не важно, за сколько линий лечения это будет сделано [2].

За последнее десятилетие возможности лекарственной терапии расширились за счет появления 5 таргетных препаратов. В настоящее время внедрение новых таргетных препаратов в 1-й линии терапии привело к формированию как минимум 7 лечебных групп,

в зависимости от того, что получал пациент в 1-й линии терапии [3]. Поэтому, если ориентироваться на постулаты доказательной медицины, стало труднее определиться с наиболее эффективным лечением во 2-й линии во всех группах больных. Именно сложности выбора терапии 2-й линии у больных с мРТК и посвящен настоящий обзор.

Первая линия терапия с включением иринотекана и фторпиримидинов

К 2015 г. проведено только 1 рандомизированное исследование III фазы с включением таргетного препарата антиангиогенного действия (бевацизумаб) во 2-й линии терапии при прогрессировании на фоне оксалиплатина и фторпиримидинов. В исследование E3200 были включены 829 больных. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: FOLFOX + бевацизумаб 10 мг/кг, FOLFOX, бевацизумаб в монорежиме 10 мг/кг. Отмечено увеличение медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни в группе FOLFOX + бевацизумаб в сравнении

с FOLFOX и бевацизумабом: 7,3; 4,7; 2,7 мес ($p < 0,001$) и 12,9; 10,8; 10,2 мес ($p = 0,0011$) соответственно. Объективный ответ также наблюдался чаще в группе FOLFOX + бевацизумаб: 22,7 против 8,6 и 3,3 мес ($p < 0,001$). Отметим неэффективность бевацизумаба в монорежиме [4]. Ко времени организации исследования еще обсуждалась наиболее эффективная и безопасная доза бевацизумаба у больных раком толстой кишки (РТК).

В дальнейшем были опубликованы данные рандомизированного исследования III фазы — EAGLE. Японские исследователи сравнили эффективность и переносимость режимов FOLFIRI + бевацизумаб 5 мг/кг и FOLFIRI + бевацизумаб 10 мг/кг во 2-й линии терапии у 387 пациентов как минимум после 4 курсов комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов. Авторы показали, что частота достижения объективного ответа (11,7 против 10,1 %), медиана времени до прогрессирования (6,2 против 6,3 мес) и продолжительность жизни (17,6 против 17,8 мес) не различалась между группами сравнения [5]. Поэтому в настоящее время стандартной дозой бевацизумаба при РТК является 5 мг/кг.

К 2014 г. рандомизированных исследований III фазы по изучению эффективности анти-EGFR-препаратов при прогрессировании на иринотекан-содержащей 1-й линии химиотерапии (ХТ) не представлено. Однако опубликованы результаты интересного рандомизированного исследования II фазы по применению цетуксимаба во 2-й линии терапии. После прогрессирования на фоне иринотекана и фторпиримидинов 80 пациентов с диким типом гена *KRAS* были рандомизированы на 2 группы: иринотекан + цетуксимаб и комбинацию оксалиплатина и фторпиримидинов. Выбор режима с иринотеканом исходил из результатов предклинических работ, в которых было показано, что анти-EGFR-препараты восстанавливают чувствительность опухолевых клеток к иринотекану. Отмечено значимое увеличение медианы времени до прогрессирования в группе иринотекана и цетуксимаба: 8,3 против 5,8 мес ($p = 0,007$). Также получена тенденция к более высоким показателям медианы продолжительности жизни в группе с цетуксимабом: 18,3 против 12,6 мес ($p = 0,138$) [6].

Таким образом, после прогрессирования болезни на фоне терапии иринотекана с фторпиримидинами без моноклональных антител эффективны комбинации химиопрепаратов как с антиангиогенными препаратами, так и с анти-EGFR-препаратами.

Первая линия терапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов

В Российской Федерации чаще в рутинной практике пациентам в качестве 1-й линии назначаются комбинации фторпиримидинов и оксалиплатина без каких-либо таргетных препаратов. Кроме этого, к данной группе больных относятся пациенты с про-

грессированием болезни в течение 6 мес с момента окончания адъювантной ХТ с оксалиплатином и фторпиримидинами. К настоящему времени проведено 4 рандомизированных исследования III фазы с таргетными препаратами для данной группы больных. Из них 3 исследования посвящены комбинациям химиопрепаратов с анти-EGFR моноклональными антителами.

Одним из первых исследований по оценке эффективности цетуксимаба явилось исследование EPIC. Были рандомизированы 1298 больных после прогрессирования на фоне терапии оксалиплатина и фторпиримидинов на 2 группы: режим иринотекана с цетуксимабом и иринотекан в монорежиме. К сожалению, до сих пор не представлено данных по мутационному статусу в отношении генов *KRAS* и *NRAS*. В группе же всех пациентов комбинация иринотекана с цетуксимабом медиана времени до прогрессирования была выше: 4,0 против 2,6 мес ($p < 0,001$), так же как и частота объективных ответов опухоли: 16,4 против 4,2 % ($p < 0,001$). Графики продолжительности жизни пациентов были идентичны в обеих группах [7]. Это обусловлено отсутствием селекции больных в исследовании в зависимости от статуса генов *KRAS* и *NRAS*.

Аналогичный дизайн исследования был применен при оценке эффективности добавления панитумумаба к иринотекану во 2-й линии лечения больных мРТК. Уже доступны результаты исследования в популяции больных с диким типом всего гена *RAS* и *BRAF*. Именно в этой группе авторы получили значимое увеличение медианы времени до прогрессирования и тенденцию к более высоким показателям продолжительности жизни в группе с панитумумабом: отношение рисков (ОР) 0,68 и 0,92 соответственно. Интересно отметить, что в группе с мутацией в гене *BRAF* комбинация с панитумумабом имела тенденцию к ухудшению выживаемости пациентов: ОР 1,4 [8].

Еще одно крупное рандомизированное исследование в группе пациентов с прогрессированием после оксалиплатин-содержащих режимов 1-й линии — исследование 20050181. Более 1100 больных были рандомизированы или в группу FOLFIRI + панитумумаб, или в группу FOLFIRI. Из них 415 пациентов имели дикий тип гена *KRAS* и *NRAS*. Среди этих пациентов режим с панитумумабом привел к более высоким показателям времени до прогрессирования и продолжительности жизни: ОР 0,695 ($p = 0,006$) и 0,803 ($p = 0,08$) соответственно. Интересно отметить, что при подгрупповом анализе эффект добавления панитумумаба к FOLFIRI был наиболее выражен в группе пациентов, получавших оксалиплатин в 1-й линии (ОР 0,72; $p = 0,0013$). При отсутствии оксалиплатина в 1-й линии лечения эффекта от добавления панитумумаба не наблюдалось (ОР 0,95) [9, 10].

В исследовании I/II рандомизированной фазы POSEIDON провели сравнение 2 дозовых режимов

ингибитора интегринов абитузумаба (500 мг и 1000 мг) в комбинации с цетуксимабом и иринотеканом и режима иринотекан с цетуксимабом во 2-й линии терапии больных РТК и диким типом гена *KRAS* с прогрессированием после оксалиплатин-содержащей 1-й линии лечения. В исследование были включены 216 пациентов. Группы сравнения не различались по основным прогностическим факторам. Медиана времени до прогрессирования не различалась между группами: 5,4; 5,6 и 5,6 мес соответственно. Отмечалась некоторая тенденция к лучшим показателям общей выживаемости в группе с ингибитором интегринов (медиана продолжительности жизни: 15,0; 14,4 и 11,6 мес соответственно). Однако в группе с высокой экспрессией интегринов $\nu\beta 6$ терапия абитузумабом значительно улучшило общую выживаемость в сравнении с режимом цетуксимаб и иринотекан (ОР 0,48), так же как и частоту достижения объективного ответа (31 против 16 %). Кроме предикторных свойств, экспрессия данного маркера была ассоциирована с благоприятным прогнозом течения болезни [11].

Что касается бевацизумаба во 2-й линии терапии при прогрессировании на оксалиплатин-содержащих комбинациях в 1-й линии, то таких исследований III фазы не проводилось. В литературе представлены результаты метаанализа 11 исследований II фазы с бевацизумабом в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии у данной популяции больных. При анализе объединенных данных 11 исследований объективный ответ в среднем достигался у 26,4 % (22,5–30,8 %) пациентов, взвешенная медиана времени до прогрессирования составила 8,3 мес (3,9–11,6 мес), продолжительности жизни – 17,2 мес (10,9–22,4 мес). Данные результаты сопоставимы с исследованиями анти-EGFR-препаратами во 2-й линии в данной группе пациентов [12].

Другим антиангиогенным подходом служит назначение во 2-й линии препарата афлиберцепт. В отличие от бевацизумаба, новый препарат афлиберцепт является ловушкой для нескольких ростовых факторов – всех изоформ VEGF – А и В, а также плацентарного фактора роста (PIGF). В 2011 г. были представлены результаты рандомизированного исследования эффективности афлиберцепта во 2-й линии терапии мРТК в комбинации с FOLFIRI у пациентов с прогрессированием болезни на фоне оксалиплатин-содержащей ХТ. Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает показатели продолжительности жизни (ОР 0,817; $p = 0,0032$), времени до прогрессирования (ОР 0,758; $p = 0,00007$) и частоту объективного эффекта (19,8 против 11,1 %; $p = 0,0001$) [13].

Исследователи не остановились на достигнутых результатах, решив определить, чем пациенты с ответом на терапию афлиберцептом отличаются клинически от пациентов, не ответивших на лечение афлибер-

цептом. К неблагоприятным предикторным факторам относились прогрессирование болезни в течение 6 мес с момента окончания адъювантной ХТ, низкий функциональный статус пациента (ECOG 2), поражение метастазами 2 и более областей. При исключении из анализа пациентов с данными факторами значительно улучшились показатели выживаемости в режиме FOLFIRI + афлиберцепт (ОР 0,71) [14]. Таким образом, применяя данные факторы, можно отбирать пациентов на терапию FOLFIRI + афлиберцепт. Отметим, что по результатам рандомизированного исследования II фазы в 1-й линии терапии мРТК комбинация FOLFOX + афлиберцепт оказалась неэффективной и к применению не рекомендуется [15].

Таким образом, у пациентов с прогрессированием после оксалиплатина и фторпиримидинов в 1-й линии терапии в случае мутации в гене *RAS* возможно назначение режима FOLFIRI + бевацизумаб. При диком типе гена *RAS* – у доктора и пациента имеется выбор между комбинацией FOLFIRI с анти-EGFR или FOLFIRI с антиангиогенными моноклональными антителами.

Первая линия терапии с включением бевацизумаба

В предклинических работах было показано, что продолжение воздействия антиангиогенными препаратами в процессе прогрессирования опухоли толстой кишки оказывается эффективным. Клинически было проведено несколько крупных ретроспективных исследований по оценке течения болезни при прогрессировании на фоне комбинации химиопрепаратов с бевацизумабом в 1-й линии лечения – пациенты или не получали лечения, или происходила замена химиопрепаратов и отмена бевацизумаба, или продолжалась терапия бевацизумабом, а менялась лишь химиотерапевтическая составляющая режима лечения. Так, в исследовании BRITe медиана времени до прогрессирования в группе с продолжением бевацизумаба была значительно выше в сравнении с прекращением бевацизумаба: 19,2 против 9,5 мес ($p < 0,001$). Отметим, что в группе пациентов, которым не проводилась терапия 2-й линии, медиана времени до прогрессирования составила 3,6 мес. Авторы исследования подчеркнули, что подход продолжения антиангиогенного препарата при прогрессировании реализовался независимо от характера 1-й линии ХТ (иринотекан или оксалиплатин-содержащие режимы) [16]. Аналогичные результаты были достигнуты и в исследовании ARIES [17]. Полученные результаты стали предпосылкой к проведению проспективного рандомизированного исследования III фазы.

В исследовании TML18147 больные мРТК ($n = 820$) с прогрессированием болезни после как минимум 3 мес ХТ бевацизумабом были рандомизированы на 2 группы: продолжение бевацизумаба со сменой химиотерапевтического режима или отмена беваци-

зумаба и назначение альтернативной химиотерапевтической комбинации. Медиана продолжительности жизни в группе больных, получавших бевацизумаб и во 2-й линии, составила 11,2 мес по сравнению с контрольной группой — 9,8 мес ($p = 0,0062$). Медиана времени без прогрессирования — 5,7 и 4,1 мес соответственно ($p < 0,001$). Продолжение антиангиогенной терапии и во 2-й линии лечения не привело к значимому увеличению числа осложнений III–IV степени, в том числе и осложнений, характерных для бевацизумаба. При поданализе авторы показали, что данный антиангиогенный подход эффективен, так же как и при ретроспективных исследованиях, независимо от химиотерапевтического режима в 1-й линии лечения. Однако у женщин, а также у пациентов с низким соматическим статусом продолжение бевацизумаба во 2-й линии не приводило к значимому улучшению показателей выживаемости (ОР 0,99 и 0,87 соответственно) [18].

В 2013 г. были представлены результаты менее известного проспективного рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности продолжения применения бевацизумаба во 2-й линии лечения — BEBYR. В отличие от исследования TML18147, в 1-й линии лечения допускалось назначение комбинации бевацизумаба с любым химиотерапевтическим компонентом, а не только оксалиплатин- или иринотекан-содержащих схем. Были рандомизированы 184 пациента. И несмотря на расширение популяции включенных в исследование больных, авторы также получили повышение показателей времени до прогрессирования (ОР 0,66; $p = 0,0065$) и статистически незначимое повышение продолжительности жизни (ОР 0,75; $p = 0,11$) в группе терапии бевацизумабом. При подгрупповом анализе не подтвердилось предикторного значения пола пациента, но эффект от продолжения бевацизумаба во 2-й линии, так же как и в исследовании TML18147, не отмечен в группе больных с низким функциональным статусом (ОР 0,86). С другой стороны, эффект от продолжения терапии бевацизумабом наблюдался независимо от длительности применения в 1-й линии (≤ 3 и > 3 мес) [19]. В исследовании TML18147 длительность терапии бевацизумабом в 1-й линии лечения менее 3 мес являлось критерием невключения.

В процессе терапии бевацизумабом происходит снижение концентрации мишени к бевацизумабу — VEGF, однако опухоль и опухолевое микроокружение начинают продуцировать другие ангиогенные факторы, тем самым вновь стимулируя ангиогенез. Это было продемонстрировано в исследовании различных факторов ангиогенеза в процессе терапии 46 больных РТК комбинацией FOLFIRI + бевацизумаб. Отмечено достоверное снижение уровня VEGF в сыворотке крови, но значимое повышение уровня интерлейкина-8 и PlGF, обладающих ангиогенными

свойствами и достигающих максимальных значений при прогрессировании заболевания [20]. Аналогичные результаты были получены при изучении динамики факторов ангиогенеза при терапии режимом FOLFOXIRI + бевацизумаб [21, 22]. Это послужило предпосылкой к разработке нового антиангиогенного препарата, о котором говорилось выше, — афлиберцепта.

В данном разделе статьи нам интересен поданализ исследования VELOUR в группе пациентов, получавших бевацизумаб в 1-й линии лечения, — это практически треть пациентов, включенных в исследование. Продолжение антиангиогенной терапии афлиберцептом в данной подгруппе было эффективным преимущественно у пациентов с хорошим функциональным статусом (ECOG 0–1), отсутствием прогрессирования в течение 6 мес с момента окончания адъювантной ХТ, поражением метастазами не более 1 области (ОР 0,74) [14]. При оценке токсичности афлиберцепта в группе пациентов, получавших в 1-й линии бевацизумаб, отметим, что применение афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI ассоциировано не только с осложнениями, характерными для антиангиогенных препаратов, но и с большим процентом диарей, нейтропений [14].

В январе 2015 г. были представлены результаты исследования RIASE по сравнению рамуцирумаба и плацебо в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии терапии больных мРТК после прогрессирования на режимах с оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом. Рамуцирумаб в отличие от бевацизумаба и афлиберцепта представляет собой моноклональное антитело к рецептору сосудисто-эндотелиального фактора роста — VEGFR2. В группе с исследуемым препаратом показатели выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни были статистически значимо лучше в сравнении с плацебо: медианы выживаемости без прогрессирования составили 5,7 против 4,5 мес (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,70–0,90; $p = 0,0005$); медианы продолжительности жизни — 13,3 и 11,7 мес (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,73–0,98; $p = 0,0219$). Однако частота достижения объективного ответа была одинаковой между группами сравнения: 13,4 против 12,5 % [23].

Меньше данных по возможности переключения с бевацизумаба на анти-EGFR моноклональные антитела во 2-й линии терапии у больных с диким типом гена *RAS*. В этом контексте доступны результаты поданализа исследования 20081050 — сравнения режима FOLFIRI + панитумумаб и FOLFIRI, о котором детально говорилось выше. Отметим, что 115 пациентов в данном исследовании получали бевацизумаб в 1-й линии терапии. При этом именно в этой субпопуляции эффект от добавления панитумумаба был более выражен в сравнении с группой без бевацизумаба: ОР 0,65 и 0,86 соответственно [24]. Тем самым в группе паци-

ентов с диким типом гена *RAS* при прогрессировании на фоне бевацизумаба возможно назначать комбинации как с анти-EGFR-препаратами, так и с моноклональными антителами с антиангиогенным механизмом действия.

Проведено лишь одно сравнительное исследование II фазы по оценке режимов FOLFIRI + бевацизумаб и FOLFIRI + панитумумаб при прогрессировании после режимов с оксалиплатином и бевацизумабом в 1-й линии лечения. Статистическая гипотеза в исследовании отсутствовала, были рандомизированы 182 пациента с диким типом гена *KRAS*. При этом до времени написания данного обзора не представлено поданализа в зависимости от статуса всего гена *RAS*. При сравнении режимов не было выявлено статистически значимых различий между панитумумабом и бевацизумабом ни в отношении времени до прогрессирования, ни в отношении продолжительности жизни: ОР 1,01 и 1,06 соответственно [9].

Таким образом, у пациентов, которым проводилась терапия бевацизумабом в 1-й линии, продолжение лечения антиангиогенными препаратами (бевацизумабом или афлиберцептом) во 2-й линии улучшает показатели выживаемости. Эффект от продолжения антиангиогенной терапии наблюдается во 2-й линии и наиболее выражен у пациентов с ECOG 0–1, мужского пола (бевацизумаб), с поражением метастазами ≤ 1 области, отсутствием адъювантной ХТ в анамнезе (афлиберцепт). Не менее эффективно и назначение ХТ с анти-EGFR-препаратами после бевацизумаба при диком типе гена *RAS* (прямого сравнения данных стратегий в III фазе исследований не проводилось).

Первая линия терапия с включением анти-EGFR-препаратов

Для определения возможности оценки эффективности терапии 2-й линии при прогрессировании на фоне анти-EGFR-препаратов в 1-й линии можно обратиться к результатам поданализов рандомизированных исследований 1-й линии FIRE-3 и PEAK.

В исследовании III фазы FIRE-3 проведено сравнение комбинаций FOLFIRI с цетуксимабом и FOLFIRI с бевацизумабом у больных мРТК и диким типом гена *KRAS* экзона 2. В анализ были включены 526 больных. Частота объективных ответов, медианы времени до прогрессирования не различались между группами сравнения с цетуксимабом и бевацизумабом: 62 против 58 % и 10 против 10,3 мес соответственно. Однако медиана продолжительности жизни была значимо выше в группе с цетуксимабом: 28,7 против 25 мес (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,96; $p = 0,017$). При запланированном поданализе по популяции больных

с диким типом всего гена *RAS* (*KRAS* и *NRAS*) частота объективных ответов и время до прогрессирования по-прежнему не отличались в группах цетуксимаба и бевацизумаба, однако различие между медианами продолжительности жизни увеличились до 7,5 мес (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,53–0,92, $p = 0,011$) [24]. При оценке характера 2-й линии лечения было отмечено, что в группе пациентов с цетуксимабом наиболее длительная средняя продолжительность терапии 2-й линии достигалась, если пациенты получали во 2-й линии режимы с бевацизумабом, – 29,3 мес (0,3–131,3 мес), тогда как в случае продолжения анти-EGFR-терапии во 2-й линии – 10,1 мес (0,3–83,9 мес), ХТ без таргетных препаратов – 13,4 мес (0,3–103,4 мес) [25].

В рандомизированном исследовании II фазы PEAK проводилось сравнение эффективности терапии режимом FOLFOX + панитумумаб и FOLFOX + бевацизумаб в качестве 1-й линии лечения больных мРТК. По обновленным данным при диком типе гена *RAS* медиана продолжительности жизни в группе панитумумаба составила 41,3 против 28,9 мес в группе с бевацизумабом. При этом длительная выживаемость в группе с панитумумабом оставалась высокой независимо от того, назначался ли бевацизумаб во 2-й линии терапии или нет [26].

Таким образом, можно сделать вывод, что при прогрессировании на комбинациях с анти-EGFR-препаратами в 1-й линии наилучшие показатели отмечают-ся при переключении на комбинации с бевацизумабом.

Заключение

Для выбора таргетного препарата во 2-й линии лечения необходимо учитывать характер 1-й линии терапии, клинические факторы, а также молекулярные особенности опухоли. Это позволит не только улучшить показатели выживаемости, но и предотвратит назначение неэффективного и токсичного лечения у определенной группы больных. Рассмотрев 4 основных варианта развития событий в лечении больных мРТК, отметим, что возможно также получение пациентами как фторпиримидинов в монорежиме, так и агрессивного лечения по схеме FOLFOXIRI +/- моноклональные антитела в 1-й линии лечения. К сожалению, данные 3 фаз исследований в данных клинических ситуациях – минимальны. Поэтому тут уже необходимо ориентироваться на результаты небольших исследований и собственный опыт. Напомним, что в запасе у клинициста есть опции реинтродукции химиотерапевтических режимов и таргетных препаратов, назначение препаратов, исследующихся или зарегистрированных в 3-й линии терапии РТК, например регорафениб, TAS-102. Однако это тема для отдельного обзора.

1. 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.
2. Grothey A., Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005 Dec 20;23(36):9441–2.
3. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012 Oct;23(10):2479–516.
4. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1539–44.
5. Tamagawa H., Iwamoto S., Takahashi T. et al. FOLFIRI plus bevacizumab (bev) as second-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have failed first-line bev plus oxaliplatin based therapy: The randomized phase III EAGLE study. *JCO suppl. ASCO* 2013, abs 3516.
6. Hong Y.S., Kim H.J., Park S.J. et al. Second-line cetuximab/irinotecan versus oxaliplatin/fluoropyrimidines for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS. *Cancer Sci* 2013 Apr;104(4):473–80.
7. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L. et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 May 10;26(14):2311–9.
8. Seymour M.T., Brown S.R., Middleton G. et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013 Jul;14(8):749–59.
9. Peeters M., Price T.J., Cervantes A. et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI (+/-) panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014 Jan;25(1):107–16.
10. Peeters M., Oliner K.S., Price T.J. et al. Updated analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI for second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3568).
11. Élez E., Kocáková I., Höhler T. et al. Abituzumab combined with cetuximab plus irinotecan as second-line treatment for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: The POSEIDON phase I trial/ randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv167–209.
12. Beretta G.D., Petrelli F., Stinco S. et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol* 2013 Mar;30(1):486.
13. Van Cutsem E., Dico M., Geva R. et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Ann Oncol* 2011 Jun; 22 Suppl 5:v1–9.
14. Chau I., Joulain F., Iqbal S.U., Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer* 2014;14:605. doi: 10.1186/1471-2407-14-605.
15. Pericay C., Folprecht G., Saunders M. et al. Phase 2 randomized, noncomparative open-label study of aflibercept and modified FOLFOX6 in the first line treatment of metastatic colorectal cancer (AFFIRM). *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 4):iv16, abstr. 0024.
16. Grothey A., Sugrue M.M., Purdie D.M. et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008 Nov 20;26(33):5326–34.
17. Bendell J.C., Bekaii-Saab T.S., Cohn A.L. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012;17(12):1486–95.
18. Bennaoua J., Sastre J., Arnold D. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 Jan;14(1):29–37.
19. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Second-line chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BV) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who progressed to a first-line treatment containing BV: Updated results of the phase III “BEBYP” trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *J Clin Oncol* 2013;31:15 (suppl; abstr 3615).
20. Kopetz S., Hoff P.M., Morris J.S. et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010 Jan 20;28(3):453–9.
21. Loupakis F., Cremolini C., Fioravanti A. et al. Pharmacodynamic and pharmacogenetic angiogenesis-related markers of first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab schedule in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011 Apr 12;104(8):1262–9.
22. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:845–52.
23. Tabernero J., Cohn A.L., Obermannova R. et al. RAISE: A randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (CRC) progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab (bev), oxaliplatin (ox), and a fluoropyrimidine (fp). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 3; abstr 512).
24. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065–75.
25. Modest D.P., Stintzing S., von Weikersthal L.F. et al. Second-line therapies in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) after first-line therapy with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK0306 (FIRE 3) trial. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3558°).
26. Rivera F., Schwartzberg L.S., Karthaus M. et al. Extended RAS analysis and subsequent anti-EGFR and anti-VEGF treatment (tx) in PEAK: A first-line phase 2 study of FOLFOX6 + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3629).