

Резолюция экспертного совета по вопросам лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком

Председатели:

д.м.н. Артамонова Е.В., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: artamonovae@mail.ru;
д.м.н. Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, e-mail: lbolotina@yandex.ru.

Участники:

к.м.н. Космынин А.А., клиническая больница МЕДСИ на Пятницком шоссе;
к.м.н. Мамедли З.З., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
д.м.н. Мешеряков А.А., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
врач-онколог Тарасова А.В., ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»;
проф. Тер-Ованесов М.Д., ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ»;
д.м.н. Трякин А.А., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
д.м.н. Федянин М.Ю., ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Часть I. Роль мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком. Роль таргетной терапии в повышении резектабельности метастатических очагов

На сегодняшний день отмечается низкая пенетрация таргетных препаратов в лечение пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР). Согласно опросу, проведенному в ряде регионов РФ, в 2013 г. доля больных, получивших терапию таргетными препаратами в 1-й линии, была крайне низка: в среднем бевацизумаб был назначен 14 % больных, анти-EGFR моноклональные антитела – 5 % больных. При этом в случае относительно достаточного финансирования можно довести долю больных, получающих моноклональные антитела, до 20–50 %, как это было достигнуто в ряде округов. В 2017 г. ситуация существенно улучшилась: частота назначения анти-EGFR антител в 1-й линии составила 27 % (по данным лишь 147 специалистов). Однако 17 % пациентов получают анти-EGFR антитела с режимом XELOX, что является ошибочным [1]. Отказ же от использования таргетной терапии в 1-й линии по тем или иным причинам является проблемой, так как существенным образом влияет на эффективность лечения (отмечаются более низкие показатели объективного ответа, глубины ответа, а также выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости).

В условиях отсутствия широкого использования таргетной терапии в лечении пациентов с мКРР отмечается и невысокое число резекций метастатических очагов в печени. Это также связано с нехваткой высококвалифицированных гепатохирургов и зачастую

отсутствием мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с мКРР. Так, согласно опросу 14 регионов РФ, в 2013 г. только 13 % больных мКРР была проведена операция по удалению метастазов в печени [1].

Развитие мультидисциплинарного подхода в лечении больных мКРР существенным образом может повысить медиану общей выживаемости пациентов (с 26,7 мес при отсутствии резекций метастатических очагов в печени до 65,3 мес в случае резекции метастазов в печени) [2]. Важно отметить, что резекцию метастазов в печени возможно проводить и после 2-й линии терапии, что так же улучшает долгосрочные результаты лечения, как и в случае оперативного вмешательства после 1-й линии терапии (медиана общей выживаемости после постановки диагноза КРР в данной группе – 58,6 мес) [3].

Медиана общей выживаемости значительно увеличилась за последние 25 лет, что связано с появлением таргетных препаратов, которые в сочетании с химиотерапией способны повысить объективный ответ и глубину ответа. Эффективность проводимого лекарственного лечения позволила проводить больше резекций метастазов в печени.

Изменились и показания к выполнению резекции метастазов в печени: на сегодняшний день нет ограничений по количеству и размерам метастазов, есть возможность проводить этапные резекции метастазов в печени и легких, а также моделировать размер остаточной паренхимы, удалять как синхронные, так и метасинхронные метастазы, выполнять резекцию сосудов с реконструкцией, появились данные об оправданности удаления пораженных лимфатических узлов (при условии отсутствия поражения чревных или

парааортальных лимфатических узлов). Стало допустимым при технической невозможности более радикального удаления проводить резекции с отступом от 1 мм, появились данные об оправданности даже резекций R1. Все это повысило число резектабельных больных на 10 % и увеличило медиану общей выживаемости в этой группе пациентов [4].

Была отмечена и роль мультидисциплинарной команды (МДК) в долгосрочных результатах лечения пациентов с мКРР: в случае работы МДК частота резекции метастазов в печени повышается до 33–60 % в сравнении с 13–16 % в случае принятия решения об операции одним клиническим онкологом [5–7]. Поэтому было предложено развивать МДК по лечению КРР, а также повышать профессиональный уровень гепатохирургов: так, в исследовании FIRE-3 на момент скрининга было зафиксировано 20 % резектабельных больных, но на момент наилучшего ответа на неоадьювантную терапию (в среднем через 3,5 мес) уже 53 % пациентов были оценены как резектабельные, однако хирургическую операцию по удалению метастазов в печени всем этим пациентам выполнить не удалось по ряду причин [8].

Также было принято единогласное решение о необходимости создания алгоритмов ведения пациентов с мКРР внутри МДК.

За основу выбора терапии 1-й линии берут клиническое состояние пациента, молекулярные биомаркеры, локализацию опухоли, а также цель лечения. Если целью терапии является объективный ответ (что актуально для пациентов с потенциально резектабельными метастазами, пациентов с симптомным течением заболевания, быстрым прогрессированием или же большим объемом опухоли), предпочтительным вариантом лечения для больных с «диким» типом гена *RAS* вне зависимости от локализации опухоли является следующая схема: химиотерапевтический дуплет (FOLFOX/FOLFIRI) с препаратом анти-EGFR антител. Так, в исследовании FIRE-3 в группе больных, пролеченных по схеме FOLFIRI + цетуксимаб, по данным компьютерной томографии независимой лаборатории объективного ответа удалось добиться у 72 % пациентов с «диким» типом гена *RAS*, и практически в 2 раза уменьшить размер опухоли [9]. Если же у больного мКРР нет серьезных сопутствующих заболеваний, и он сможет перенести режим FOLFOXIRI, опция химиотерапевтического триплета совместно с препаратом анти-EGFR антител также может быть использована. Важно подчеркнуть, что в послеоперационной терапии анти-EGFR антитела не рекомендованы, что также отражено в Национальных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения.

В РФ зарегистрированы 2 препарата анти-EGFR антител — цетуксимаб (IgG1) и панитумумаб (IgG2), которые различаются прежде всего по механизму действия, а также по профилю безопасности. По данным

метаанализа F. Petrelli и соавт. (2018) цетуксимаб отличался менее выраженной кожной токсичностью III–IV степени в сравнении с панитумумабом (отношение рисков 0,62; 95 % доверительный интервал 0,53–0,62; $p < 0,001$) [10]. Однако эти данные не подтверждены в исследовании ASPCCCT, в котором проводилось сравнение препаратов панитумумаб и цетуксимаб в монотерапии после неудачи предыдущих схем лечения [11].

Часть II. Стратегия поддерживающей терапии и возврата к таргетным агентам

Стратегия продолжения применения анти-EGFR агентов со сменой химиотерапевтической схемы не рассмотрена в Национальных клинических рекомендациях Минздрава РФ и требует наличия более весомой доказательной базы. Стратегия же возврата к цетуксимабу после анти-EGFR «каникул» оправдана: в случае решения о назначении данного таргетного препарата не рекомендовано проведение повторной биопсии всем пациентам в рутинной практике с целью определения *RAS*-статуса. Такой подход может быть рассмотрен лишь в отдельных клинических случаях. Также не рекомендовано определять *RAS*-статус пациентам с I–II стадией заболевания, что не имеет практического значения, так как таргетные препараты зарегистрированы только для лечения мКРР.

В случае отсутствия таргетных препаратов в 1-й линии терапии у пациентов с мКРР, во 2-й линии необходимо выбрать лекарственную опцию, исходя из поставленных целей лечения. В случае необходимости достижения объективного ответа целесообразно отдать предпочтение анти-EGFR препаратам вне зависимости от локализации опухоли. Важно также подчеркнуть, что совместное применение комбинации химиотерапии и анти-EGFR моноклональных антител в 1-й линии демонстрирует наилучшие долгосрочные результаты при левосторонней локализации первичной опухоли и при «диком» типе генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, если целью терапии является увеличение общей выживаемости.

Стратегия поддерживающей терапии целесообразна и должна содержать как химиотерапевтический компонент (5-фторурацил ± лейковорин), так и анти-EGFR агент. Такой подход позволяет достичь высокой эффективности и снизить токсичность.

Экспертное сообщество также сошлось во мнении о том, что применение цетуксимаба в режиме 500 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 недели может быть рекомендовано больным без потери эффективности или же увеличения токсичности и равнозначно применению дозы 250 мг/м² 1 раз в неделю. Режим 500 мг/м² 1 раз в 2 недели рекомендован к использованию клиническими рекомендациями NCCN 2018 [12]. Эксперты единогласно рекомендовали включение данного режима в инструкцию по препарату цетуксимаб, действующую на территории РФ.

Председатели:



Артамонова Елена Владимировна

Д.м.н., заведующая отделением химиотерапии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России (Москва)



Болотина Лариса Владимировна

Д.м.н., член ESMO, ASCO, заведующая отделением
химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Москва)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федянин М.Ю., Алиева Ш.А., Владимирова Л.Ю. и др. Качество оказания противоопухолевого лечения в популяции больных метастатическим раком толстой кишки в рутинной клинической практике. Злокачественные опухоли 2017;7(3 спецвыпуск 1):4–11. [Fedyanin M.Yu., Alieva Sh.A., Vladimirova L.Yu. et al. Quality of treatment for metastatic colon cancer in routine clinical practice. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2017;7(3 special issue 1):4–11. (In Russ.)].
2. Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27(22):3677–83. PMID: 19470929. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5278.
3. Adam R., Yi B., Innominato P.F. et al. Resection of colorectal liver metastases after second-line chemotherapy: is it worthwhile? A LiverMetSurvey analysis of 6415 patients. Eur J Cancer 2017;78:7–15. PMID: 28407529. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.009.
4. Adam R., ASCO 2012, abstract 3521.
5. Garufi C., Torsello A., Tumolo S. et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. Br J Cancer 2010;103(10):1542–7. PMID: 20959822. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605940.
6. Folprecht G. et al. EMCC 2011, abstract 6009.
7. Köhne C.-H. et al. ASCO 2011, abstract 3576.
8. Modest D.P., Denecke T., Pratschke J. et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer: central evaluation of FIRE-3. Eur J Cancer 2018;88:77–86. PMID: 29195117. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.028.
9. Stintzing S., Modest D.P., Rossius L. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(10):1426–34. PMID: 27575024. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30269-8.
10. Petrelli F., Ardito R., Ghidini A. et al. Different toxicity of cetuximab and panitumumab in metastatic colorectal cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. Oncology 2018;94(4):191–9. PMID: 29393280. DOI: 10.1159/000486338.
11. Price T., Kim T.W., Li J. et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPCCCT: Randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemo-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2016;68:51–9. PMID: 27716478. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.08.010.
12. NCCN Guidelines v. 3, 2018. Colon cancer.