

## Новые препараты в лечении метастатического колоректального рака: обзор литературы

М.В. Забелин<sup>1</sup>, С.С. Гордеев<sup>2</sup>, С.О. Кочкина<sup>2</sup>, А.А. Костин<sup>1</sup>, А.А. Феденко<sup>3</sup>, Л.О. Петров<sup>4</sup>, Е.В. Гамеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>4</sup>Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

**Контакты:** Максим Васильевич Забелин [maximzabelin@mail.ru](mailto:maximzabelin@mail.ru)

В статье представлен обзор препаратов для лечения метастатического колоректального рака, находящихся в фазе клинических исследований. Представлены данные о возможных комбинациях, перспективах использования в различных линиях терапии. Помимо новых вариантов ингибиторов VEGF и EGFR рассматриваются молекулы с принципиально новыми механизмами действия, которые могут значительно расширить арсенал лекарственного лечения и потенциально увеличить число возможных линий терапии.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, химиотерапия, таргетные препараты, ингибиторы EGFR, ингибиторы VEGF

**Для цитирования:** Забелин М.В., Гордеев С.С., Кочкина С.О. и др. Новые препараты в лечении метастатического колоректального рака: обзор литературы. Онкологическая колопроктология 2018;8(4):34–46.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-34-46

### New therapeutic agents for metastatic colorectal cancer: literature review

M.V. Zabelin<sup>1</sup>, S.S. Gordeev<sup>2</sup>, S.O. Kochkina<sup>2</sup>, A.A. Kostin<sup>1</sup>, A.A. Fedenko<sup>3</sup>, L.O. Petrov<sup>4</sup>, E.V. Gameeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>3</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>4</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

This article provides an overview of drugs for metastatic colorectal cancer that are currently being evaluated in clinical trials. We discuss possible drug combinations and outlooks of their use in different lines of therapy. In addition to VEGF and EGFR inhibitors, we describe the molecules with fundamentally new mechanisms of action that can significantly expand the list of anticancer agents and increase the number of possible lines of therapy.

**Key words:** colorectal cancer, chemotherapy, targeted drugs, EGFR inhibitors, VEGF inhibitors

**For citation:** Zabelin M.V., Gordeev S.S., Kochkina S.O. et al. New therapeutic agents for metastatic colorectal cancer: literature review. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(4):34–46.

### Введение

В большинстве случаев единственным методом лечения метастатического колоректального рака (КРР) является системная терапия, основной задачей которой является повышение частоты резектабельности метастазов и, соответственно, увеличение выживаемости пациентов при сохранении качества их жизни [1]. При этом эффективность имеющихся

схем лечения КРР нельзя считать полностью удовлетворительной, в связи с чем необходим поиск новых, более дифференцированных подходов к терапии [2–4]. Таким образом, проведен обзор данных литературы на тему основных путей совершенствования методологий терапевтического лечения КРР, выявлены перспективные направления в данной области.

**Общие принципы химиотерапии метастатического колоректального рака**

В 1-й линии терапии применение 5-фторурацила и лейковорина показало медиану общей выживаемости (ОВ) в 12,5 мес, а назначение в монотерапии капецитабина – 13,3 мес, причем пероральный прием капецитабина обладал лучшей переносимостью и был более эффективным в отношении морфологического ответа опухоли на лечение [5]. Режимы FOLFOX4 и FOLFIRI в качестве терапии 1-й линии продемонстрировали сходные результаты, с медианой ОВ в 15 мес [6]; режимы CAPOX (капецитабин с оксалиплатином) и FUOX (5-фторурацил с оксалиплатином) в качестве терапии 1-й линии при метастатическом КРР оказались относительно эквивалентны и показали медиану ОВ в 18 и 20 мес соответственно. По этой причине режим CAPOX может рассматриваться как альтернатива режиму FUOX при метастатическом КРР [7]. Было показано, что эффективна и схема, включающая 5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин и иринотекан (режим FOLFOXIRI). По сравнению с двухкомпонентными режимами химиотерапии (ХТ) она чаще позволяет достичь объективного ответа на лечение и может назначаться в случаях, когда целью терапии является перевод метастазов в резектабельное состояние. Такой эффект достигается ценой более высокой токсичности, кроме того, в случае дальнейшего прогрессирования остается мало опций для выбора дальнейшего лечения. Для пожилых и ослабленных пациентов с высоким риском осложнений возможно начало лечения с монотерапии фторпиримидинами в сочетании с антиангиогенными препаратами [8].

Таргетные препараты включают 3 основные группы: моноклональные антитела против рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptors, EGFR) (цетуксимаб и панитумумаб), моноклональные антитела против VEGF-A (бевацизумаб) и рекомбинантные белки, затрагивающие большое количество проангиогенных факторов роста (афлиберцепт и др.) и низкомолекулярные ингибиторы мультикиназа (регорафениб и др.) [8].

**Зарегистрированные ингибиторы EGFR в лечении колоректального рака**

Примерно 80 % всех случаев КРР экспрессируют EGFR; гиперэкспрессия коррелирует со снижением выживаемости и повышенным риском развития метастазов [9]. К группе ингибиторов EGFR относятся цетуксимаб и панитумумаб. Однако необходимым условием для проявления эффективности данных препаратов является отсутствие активирующих мутаций в *KRAS* и *NRAS* генах опухоли [10, 11].

**Цетуксимаб** – препарат химерных моноклональных антител (IgG1), которые связываются с внеклеточными доменами EGFR. Цетуксимаб чаще всего

используется в сочетании с иринотеканом у пациентов с метастатическим КРР и «диким» типом гена *KRAS*, у которых добавление цетуксимаба вызвало улучшение ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [12–14].

Для цетуксимаба был проведен ряд клинических исследований в терапии КРР. При добавлении цетуксимаба к 1-й линии ХТ увеличивались частота ответа на лечение и ОВ пациентов [15–20]. Сравнение режимов FOLFOX4 и FOLFOX4 + цетуксимаб в терапии 1-й линии показало достоверное усиление ответа опухоли на лечение в случае добавления цетуксимаба, аналогичные результаты были продемонстрированы при исследовании режимов CAPOX и CAPOX + цетуксимаб. В исследовании режимов FOLFIRI и FOLFIRI + цетуксимаб в 1-й линии терапии морфологический ответ на терапию составил 38,7 и 46,9 % соответственно. При лечении больных с «диким» типом гена *KRAS* добавление цетуксимаба к режиму FOLFIRI приводит к значимому увеличению вероятности достижения объективного ответа на лечение (57 %), снижению риска прогрессирования заболевания (медиана времени до прогрессирования – 8,3 мес) и повышению ОВ пациентов (медиана продолжительности жизни – 22,8 мес) [4, 21–23]. При этом сочетание цетуксимаба с режимами, содержащими оксалиплатин и 5-фторурацил, не приводило к столь же значительным улучшениям показателей [4, 9]. В многоцентровом исследовании III фазы EPIC изучалась эффективность комбинации цетуксимаба с иринотеканом в сравнении с монотерапией иринотеканом у больных метастатическим КРР с гиперэкспрессией EGFR, получавших фторпиримидины или оксалиплатин в 1-й линии ХТ. Комбинация иринотекан + цетуксимаб показала достоверно значимое увеличение медианы времени до прогрессирования заболевания (4 мес против 2,6 мес) и значительно большую частоту общих ответов (16,4 % против 4,2 %),  $p = 0,047$  [24].

Было также обнаружено, что при добавлении цетуксимаба к 3-й линии терапии метастатического КРР у пациентов с «диким» типом гена *KRAS* значимо улучшались показатели ОВ (9,5 мес против 4,8 мес,  $p < 0,001$ ) и времени до прогрессирования (3,7 мес против 1,9 мес,  $p < 0,001$ ) по сравнению с одной поддерживающей терапией [25].

В качестве основных побочных эффектов при применении цетуксимаба отмечаются угреподобная пустулезная сыпь, паронихий, нарушение электролитного баланса, аллергические реакции [4, 9, 18, 21, 23, 26–29].

**Панитумумаб** – препарат моноклональных антител, практически идентичных человеческому иммуноглобулину G2, специфично связывается с EGFR, расположенными как на нормальных, так и на опухолевых клетках, и конкурентно ингибирует связывание лигандов с EGFR, причем, по некоторым данным, он

обладает большей аффинностью к EGFR, чем натуральные лиганды [4, 9, 26, 27].

В исследовании III фазы панитумумаб продемонстрировал не меньшую эффективность, чем цетуксимаб, у пациентов с метастатическим КРР, устойчивым к ХТ. Медиана ОВ составила 10,4 мес в группе панитумумаба и 10 мес в группе цетуксимаба (отношение рисков (ОР) 0,97; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,84–1,11). Частота встречаемости нежелательных явлений разной степени тяжести в группах оказалась сопоставимой. При этом инфузионные реакции III–IV степени тяжести реже встречались в группе панитумумаба (<0,5 % против 2 %), а гипوماгния – в группе цетуксимаба (7 % против 3 %) [30].

В 1-й линии терапии пациентов с метастатическим КРР и «диким» типом гена *KRAS* панитумумаб оказался эффективным в сочетании с режимом FOLFOX4. Медиана ВБП составила 10 мес для комбинации панитумумаба и режима FOLFOX4 и 8,6 мес для режима FOLFOX4 ( $p = 0,01$ ), медиана ОВ – 23,9 и 19,7 мес ( $p = 0,17$ ). Также отмечалось улучшение показателей ОВ в группе панитумумаба с FOLFOX4 ( $p = 0,03$ ). По этой причине «дикий» тип гена *KRAS* можно считать положительным маркером для выбора терапии с панитумумабом [31].

Предпочтительно применение ингибиторов EGFR в комбинации с ХТ 1-й линии, однако применение их во 2-й линии терапии также оправдано и способствует улучшению результатов лечения. Панитумумаб и цетуксимаб имеют равную эффективность и идентичные спектры токсичности. Эффективность сочетания FOLFOX и FOLFIRI с ингибиторами EGFR также схожа. Мутации *KRAS* в экзоне 2 являются хорошо известным маркером отсутствия ответа на терапию ингибиторами EGFR. Наличие мутации *BRAF* ассоциируется с неблагоприятным прогнозом независимо от статуса *RAS* и варианта лекарственной терапии [15, 32].

Моноклональные антитела к EGFR при сочетании со стандартной терапией в целом увеличивают ОВ и ВБП, при этом в сочетании со 2-й линией отмечалось достоверное улучшение ВБП и частоты ответа, но преимуществ в отношении ОВ не наблюдалось. У пациентов с «диким» типом гена *KRAS*, не получавших ранее моноклональные антитела к EGFR, во 2-й линии терапии цетуксимаб и панитумумаб демонстрируют эффективность в монорежимах, однако более целесообразным является применение комбинаций иринотекан + цетуксимаб и FOLFIRI + панитумумаб [4, 9, 23, 27].

#### **Ингибиторы EGFR для лечения колоректального рака, находящиеся в фазе клинических исследований**

Клинические исследования проходят также более новые моноклональные антитела к EGFR: нимотузумаб, нецитумумаб, соединения Sym044 и GC1118.

Было проведено клиническое исследование II фазы по изучению комбинации **нимотузумаба** с иринотеканом в качестве терапии 2-й линии у пациентов с метастатическим КРР и «диким» типом гена *KRAS*. В исследовании участвовало 22 пациента. Иринотекан вводили в дозе 180 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 нед до прогрессирования заболевания либо развития нежелательных явлений или максимум 6 циклов. Нимотузумаб вводили в дозах 200, 400, 600 или 800 мг/нед до прогрессирования заболевания или развития нежелательных явлений. Первичными конечными точками являлись частота объективного ответа и токсичность, вторичными конечными точками – ОВ и ВБП. В результате проведенного исследования ни у одного из пациентов не было обнаружено токсичности III–IV степени тяжести, связанной с применением нимотузумаба. У 2 пациентов на дозе нимотузумаба 400 мг/нед и у 3 пациентов на дозе 600 мг/нед развилась кожная сыпь (токсичность I степени тяжести). Максимально переносимая доза не была достигнута. В группе 600 мг/нед частичный ответ отмечен у 40 % (4 из 10) пациентов, прогрессирование заболевания – у 60 % (6 из 10). В группе 400 мг/сут стабилизация заболевания отмечена у 20 % (1 из 5) пациентов, прогрессирование – у 80 % (4 из 5). В группе 200 мг/сут стабилизация заболевания наблюдалась у 50 % (2 из 4) пациентов, прогрессирование – у 50 % (2 из 4). Добавление нимотузумаба в дозе 600 мг 1 раз в неделю к иринотекану в качестве терапии 2-й линии пациентов с метастатическим КРР является безопасным [33–35].

Было проведено исследование II фазы применения комбинации нецитумумаба и режима FOLFOX6 в 1-й линии терапии метастатического КРР. В результате исследования нецитумумаб в комбинации с FOLFOX6 показал эффективность, сравнимую с эффективностью комбинации зарегистрированных антител к EGFR в 1-й линии терапии, по показателям частоты ответа, ОВ и ВБП. Наиболее часто проявлялись такие нежелательные явления, как нейтропения, астения, кожные и подкожные поражения, сыпь [20].

Соединение **Sym004** представляет собой смесь (1:1) 2 рекомбинантных химерных моноклональных антител, которые ингибируют неперекрывающиеся эпитопы EGFR (mAb992 и mAb1024). Данный препарат в исследовании I фазы получали 42 пациента с метастатическим КРР, резистентным к ХТ. Из 42 пациентов, получавших Sym004, 13 % достигли частичного ответа на лечение, у 44 % отмечалось некоторое уменьшение размеров опухоли, частичный ответ на лечение и стабилизация заболевания отмечались у 67 % пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 3,3 мес, у отдельных пациентов превышая 5 мес. Для Sym004 наиболее часто отмечались следующие нежелательные явления: кожная сыпь, сухость кожи, гипوماгния, зуд, воспаление слизистых оболочек, диарея [36–38].

Соединение **GC1118** изучалось на безопасность, переносимость, иммуногенность с определением максимальной переносимой дозы в исследовании I фазы у пациентов с не поддающимися лечению солидными опухолями. В исследовании приняли участие 24 пациента. GC1118 внутривенно вводили в течение 2 ч в 1, 8, 15 и 22-й дни. В ходе исследования оценивалась дозозимитирующая токсичность. Если опухоль не прогрессировала, GC1118 вводили 1 раз в неделю. Эскалация дозы определялась байесовской моделью логистической регрессии с контролем передозировки. Двадцать четыре пациента получали GC1118 в 5 дозах: 0,3 мг/кг ( $n = 4$ ); 1 мг/кг ( $n = 4$ ); 3 мг/кг ( $n = 4$ ); 4 мг/кг ( $n = 6$ ); 5 мг/кг ( $n = 6$ ). В группе с дозой 5 мг/кг у 2 пациентов наблюдалась дозозимитирующая кожная токсичность III степени тяжести. В остальных группах дозозимитирующей токсичности не отмечалось. В ходе исследования было определено, что максимальная переносимая доза GC1118 – 5 мг/кг, а рекомендуемая доза для фазы II составила 4 мг/кг. GC1118 в основном хорошо переносился. Наиболее частым нежелательным явлением была кожная токсичность, наименее частым – диарея. GC1118 показал многообещающие результаты среди 17 пациентов [32, 37].

#### **Зарегистрированные антиангиогенные препараты, применяемые в лечении колоректального рака**

VEGF-специфичная терапия направлена на подавление неоангиогенеза и состоит в ингибировании тирозинкиназных рецепторов, что приводит к блокированию сигнальных путей онкогенных белков и процессов неоангиогенеза, и используется в терапии метастатического КРП [28, 39].

В клиническом исследовании AVF 2107 добавление **бевацизумаба** к режиму IFL (иринотекан и 5-фторурацил/лейковорин) в 1-й линии терапии метастатического КРП привело к достоверному увеличению ОВ (до 20,3 мес), времени до прогрессирования заболевания (до 10,6 мес), а также продолжительности ответа на лечение (до 10,4 мес) [40].

Также возможно добавление бевацизумаба к режиму FOLFOXIRI. Использование данной схемы связано с повышенным риском развития осложнений и ограничением возможностей последующих линий терапии, однако может рассматриваться к использованию мультидисциплинарной командой в отдельных клинических случаях [41–43].

Во 2-й линии терапии в исследовании ECOG E3200 добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX привело к достоверному увеличению времени до прогрессирования с 4,7 до 7,3 мес ( $p = 0,0001$ ) и ОВ с 10,8 до 12,9 мес ( $p = 0,001$ ). Третья группа пациентов получала монотерапию бевацизумабом, однако набор в нее был досрочно остановлен из-за крайне низкой эффективности: время до прогрессирования составило всего 2,7 мес [44].

Применение бевацизумаба в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии терапии метастатического КРП было изучено в исследовании AVASIRI. Частота ответа на лечение составила 32 % (90 % ДИ 17,0–50,4), при этом у 8 пациентов был достигнут частичный ответ, а у 15 наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана времени до прогрессирования составила 11,6 мес (95 % ДИ 6,9–16,4), медиана ОВ – 21,4 мес (95 % ДИ 12,0–30,8) [27].

В исследовании пациентов с метастатическим КРП, у которых оказались неэффективными режимы терапии, включающие 5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб и моноклональные антитела к EGFR, рассматривалась комбинация S-1 (препарат, состоящий из тегафура – пролекарства 5-фторурацила, гимерацила и отерацила), лейковорина и бевацизумаба. У 58 % пациентов отмечалась стабилизация заболевания, у 7 % выявлялся частичный ответ. Комбинация продемонстрировала хорошую переносимость [45].

По результатам клинических исследований с участием бевацизумаба отмечались следующие нежелательные явления: артериальная гипертензия, тромбозы, нейтропения, слабость, перфорация полых органов и кровотечения (в частности затрагивающие органы желудочно-кишечного тракта), замедленное заживление ран, протеинурия, тошнота, рвота, анорексия, диарея, стоматит [9, 18, 23, 27, 28, 45–48]. По этой причине во избежание осложнений настоятельно рекомендуется выдерживать интервал в 6 нед между последним введением препарата и плановым хирургическим вмешательством [9].

**Афлиберцепт** – человеческий рекомбинантный белок, состоящий из VEGF-связывающих частей внеклеточных доменов человека VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных с Fc-частью человеческого иммуноглобулина IgG1. Афлиберцепт в качестве терапии 2-й линии используется в комбинации с FOLFIRI (5-фторурацил, лейковорин и иринотекан) у FOLFIRI-наивных пациентов [49].

Афлиберцепт, как и бевацизумаб, неэффективен при монотерапии пациентов с метастатическим КРП [8]. При этом в клинических исследованиях III фазы было показано, что афлиберцепт улучшает ВВП, ОВ и частоту ответа на лечение при использовании в сочетании с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии метастатического КРП [50–52].

Также был проведен дополнительный анализ токсичности режима FOLFIRI + афлиберцепт в рамках 2 международных проектов ASQoP (900 пациентов из 150 стран) и AFEQT (200 пациентов из Франции). Результаты промежуточных анализов показали хорошую переносимость комбинации режима FOLFIRI и афлиберцепта во 2-й линии терапии. При отдельном изучении группы больных в возрасте старше 65 лет не получено данных об ухудшении качества жизни

в сравнении с общей группой [53]. Для афлиберцепта отмечаются следующие нежелательные явления: тошнота, диарея, астения, стоматит, артериальная гипертензия, протеинурия, нейтропения, головная боль [4, 26, 27, 54].

Антиангиогенные препараты при сочетании с ХТ во 2-й или 3-й линии приводят к увеличению показателей ОВ, ВВП и частоты ответа [55]. Во 2-й линии терапии комбинация FOLFOX с бевацизумабом показывает преимущество по сравнению с FOLFOX после терапии 1-й линии с включением иринотекана и 5-фторурацила [4, 9, 23, 27]. Бевацизумаб сохраняет свою эффективность при смене стандартных режимов лечения в связи с прогрессированием заболевания [28]. После применения бевацизумаба в 1-й линии использование афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI имеет доказанную эффективность [4, 27, 54]. Комбинация FOLFIRI с афлиберцептом демонстрирует большую эффективность в сравнении с FOLFIRI [4, 28, 37] после прогрессирования заболевания на режиме FOLFOX [27].

#### Антиангиогенные препараты, находящиеся в фазе клинических исследований

**Робатумумаб** – антагонист IGF-1R, ингибирует рецепторы VEGF опухоли, тем самым опосредованно ингибируя и ангиогенез. Интерес представляет рандомизированное исследование II фазы применения робатумумаба у пациентов с КРР поздней стадии. Исследование проводили в 2 периода (П1 и П2). Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:1 в 2 лечебные группы, где получали соответственно 1 цикл 0,3 мг/кг робатумумаба либо 1 или более циклов ХТ 2-й линии в П1, а затем в любом из случаев 10 мг/кг робатумумаба 2 раза в неделю в П2. Первичной конечной точкой была доля пациентов в 1-й группе, у которых среднее снижение от исходного значения (на момент начала исследования) стандартизированного уровня накопления фтордезоксиглюкозы было >20 % через 12–14 дней после приема препарата в П2. Вторичные конечные точки включали частоту ответа на лечение и фармакодинамические показатели. В ходе исследования среди 41 пациента, у которых оценивали первичную конечную точку, у 7 (17 %; 95 % ДИ 7–32) значение стандартизированного уровня накопления фтордезоксиглюкозы было выше, чем 20 %. У 50 пациентов, которых лечили робатумумабом, оценивали ответ опухоли, определяемый по RECIST. Среди них у 6 (12 %) пациентов заболевание стабилизировалось на ≥7 нед в П2. Наиболее частыми нежелательными явлениями были усталость/астения, тошнота, анорексия и желудочно-кишечные расстройства [56, 57].

**MNRP1685A** обладает потенциальной противоопухолевой активностью за счет предотвращения соединения рецепторов NRP1 и VEGF-2, потенциально

ингибирует VEGF-сигнальный путь и ангиогенез. В исследовании I фазы пациентам с солидными опухолями на поздней стадии вводили MNRP1685A внутривенно каждые 3 нед, используя схему повышения дозы 3 + 3 в 7 когортах пациентов. В результате исследования у 24 (69 %) из 35 пациентов отмечались нежелательные явления, связанные с инфузией MNRP1685A. MNRP1685A хорошо переносился, основными нежелательными явлениями при введении препарата были зуд и сыпь. Вне дня инфузии наиболее частыми (у более 2 пациентов) нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата, были слабость (17 %), зуд (9 %), миалгия и тромбоцитопения (6 и 6 % соответственно); все нежелательные явления были I–II степени тяжести. Связанные с приемом MNRP1685A нежелательные явления ≥III степени тяжести были представлены 1 случаем кровотечения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта III степени тяжести и 1 случаем тромбоцитопении III степени тяжести [8, 58, 59].

В исследовании фазы Ib пациентам с солидными опухолями поздней стадии вводили возрастающие дозы MNRP1685A (7,5; 15; 24 и 36 мг/кг) совместно с бевацизумабом 15 мг/кг каждые 3 нед в группе А (n = 14). Группа В (n = 10) получала MNRP1685A в дозах 12 и 16 мг/кг совместно с бевацизумабом 10 мг/кг (каждые 2 нед) и паклитакселом 90 мг/м<sup>2</sup> (1 раз в неделю 3 из 4 нед). Задачей исследования было определение безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и максимально переносимой дозы MNRP1685A. Инфузионные реакции (88 %) и транзиторная тромбоцитопения (67 %) были наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с приемом MNRP1685A. Связанная с приемом препарата протеинурия II–III степени тяжести проявилась у 13 (54 %) пациентов. Также у >20 % пациентов отмечались нейтропения, алопеция, дисфония, слабость и тошнота. При этом нейтропения обнаружилась только в группе В. Нежелательные явления ≥III степени тяжести, связанные с приемом исследуемого препарата, у 3 пациентов включали нейтропению (группа В), протеинурию и тромбоцитопению. Было выявлено 2 подтвержденных и 2 неподтвержденных частичных ответа на лечение. Профили безопасности всех исследуемых препаратов соответствовали таковым для каждого отдельно взятого вещества. Однако уровень протеинурии выше ожидаемого делает недостаточно целесообразным дальнейшее исследование комбинации MNRP1685A с бевацизумабом. Хотя, по некоторым данным, в сочетании с анти-VEGF-терапией комбинация, вероятно, может усиливать антиангиогенный эффект [8, 58].

**Икрукумаб (IMC-18F1)** – препарат моноклональных антител, которые избирательно блокируют VEGFR-1. Исследование I фазы по применению икрукумаба в лечении пациентов с солидными злокачественными опухолями поздней стадии

проводили с участием 26 больных. Пациентам вводили внутривенно икрукумаб 1 раз в неделю по 2, 3, 6 и 12 мг/кг, 1 раз в 2 нед 15 мг/кг (группы 1–5), 1 раз в 3 нед 20 мг/кг (группа 6). Препарат вводили до тех пор, пока не обнаруживались признаки прогрессирующего заболевания или другие критерии исключения. В результате исследования икрукумаб оказался безопасен при введении 1 раз в неделю в дозе 2–12 мг/кг и при введении 1 раз в 2 нед в дозе 15 мг/кг без развития дозозависимой токсичности. Наиболее частыми нежелательными явлениями в данных группах были усталость, тошнота, периферический отек, анемия, одышка и рвота. Два случая развития дозозависимой токсичности наблюдались в группе 6 (анемия и гипонатриемия), после чего набор в данную группу был остановлен. В целом икрукумаб показал нелинейную фармакокинетику в дозах >6 мг/кг. Шесть (23,1 %) пациентов достигли стабилизации заболевания со средней продолжительностью 11,1 нед (диапазон 10,3–18,7 нед) [60].

В рандомизированном исследовании II фазы применения модифицированного режима FOLFOX-6 в комбинации с рамуцирумабом или икрукумабом в качестве терапии 2-й линии у больных метастатическим КРР после прогрессирования заболевания при терапии 1-й линии иринотеканом пациенты были рандомизированы в группы, в которых принимали только модифицированную FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) терапию или mFOLFOX-6 в комбинации с рамуцирумабом 8 мг/кг внутривенно или mFOLFOX-6 в комбинации с икрукумабом 15 мг/кг внутривенно 1 раз в 2 нед. Рандомизация была стратифицирована по предшествующей терапии бевацизумабом. Первичной конечной точкой была ВБП. Вторичные конечные точки включали ОВ, реакцию опухоли на лечение, безопасность и фармакокинетику. Было рандомизировано 158 пациентов, но терапию получили только 153 (49 пациентов в группе mFOLFOX-6, 52 пациента в группе рамуцирумаба с mFOLFOX-6 и 52 пациента в группе икрукумаба с mFOLFOX-6). Медиана ВБП составляла 18,4 нед при терапии mFOLFOX-6, 21,4 нед при терапии комбинацией рамуцирумаб + mFOLFOX-6 и 15,9 нед при терапии комбинацией икрукумаб + mFOLFOX-6. Средняя ОВ составила 53,6 нед в группе mFOLFOX-6, 41,7 нед в группе рамуцирумаба с mFOLFOX-6 и 42 нед в группе икрукумаба с mFOLFOX-6. Наиболее частыми побочными эффектами, сообщаемыми в группе рамуцирумаба с mFOLFOX-6, были усталость, тошнота и периферическая сенсорная нейропатия, в группе икрукумаба с mFOLFOX-6 – усталость, диарея и периферическая сенсорная нейропатия. Таким образом, в данном исследовании комбинации mFOLFOX-6 + рамуцирумаб или икрукумаб не вызывали улучшений в показателях ВБП [60].

**Требананиб** – антиангиогенный препарат, белок, нейтрализующий взаимодействие ангиопоэтина-1

и ангиопоэтина-2 с Tie2-рецепторами. Сто сорок четыре пациента были рандомизированы во 2-й линии терапии КРР (группы А/В,  $n = 95/49$  соответственно). Медиана ВБП в группах А и В составила 3,5 и 5,2 мес (ОР 1,23; 95 % ДИ 0,81–1,86;  $p = 0,33$ ), медиана ОВ – 11,9 и 8,8 мес (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,53–1,54;  $p = 0,70$ ), частота объективных ответов – 14 и 0 % [27].

**Вануцизумаб (RO5 520 985)** – препарат биспецифичных антител к ANG-2 и VEGF-A. В проведенном двойном слепом рандомизированном исследовании II фазы применения вануцизумаба совместно с терапией FOLFOX в сравнении с терапией бевацизумабом и FOLFOX у пациентов с ранее не леченным метастатическим КРР было рандомизировано 192 пациента. Все пациенты получали модифицированную терапию FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) и затем были рандомизированы в соотношении 1:1. Первая группа получала вануцизумаб внутривенно 1 раз в 2 нед, 2-я группа – бевацизумаб 1 раз в 2 нед. Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП. Ключевыми критериями отбора были пациенты с неоперабельным метастатическим КРР, не подвергавшиеся ранее лечению, с нормальным функционированием органов, без желудочно-кишечной перфорации или внутрибрюшного абсцесса в анамнезе в течение последних 6 мес. В ходе исследования средний период наблюдения составил 17,6 мес (диапазон 2,8–20,7). В популяции пациентов, исходно включенных в исследование (189 больных, группы А/В,  $n = 94/95$  соответственно), медиана ВБП в группах А и В составила 11,3 и 11 мес соответственно (стратифицированное ОР 1,00; 95 % ДИ 0,64–1,58;  $p = 0,985$ ), показатель морфологического ответа – 52,1 и 57,9 %. Частота развития нежелательных явлений  $\geq$  III степени тяжести была сопоставимой между группами (83,9 и 82,1 % в группах А и В соответственно). Нежелательные явления включали гипертонию (37,6 и 18,9 % в группах А и В соответственно), кровотечения (2,2 и 1,1 %), тромбоэмболические осложнения (венозные – 6,5 и 2,1 %, артериальные – 1,1 и 3,2 %) и желудочно-кишечные перфорации, в том числе желудочно-кишечную фистулу и абсцесс брюшной полости (10,6 и 8,4 %) [38].

Таким образом, комбинация вануцизумаба совместно с FOLFOX не улучшала показатель ВБП и была связана с большим риском развития гипертонии по сравнению с комбинацией бевацизумаб + mFOLFOX-6 [38].

#### Другие зарегистрированные таргетные препараты для лечения колоректального рака

**Регорафениб** – препарат моноклональных человеческих антител IgG-1, ингибирующих тирозинкиназу VEGFR 2-го и 3-го типа, рецептор к фактору роста, выделенному из тромбоцитов (PDGFR), Raf-киназу и c-Kit, что приводит к угнетению ангиогенеза и прекращению пролиферации клеток опухоли [4, 46, 61, 62].

Благодаря комплексному механизму действия его некорректно относить только к группе антиангиогенных препаратов.

По результатам клинического исследования CORRECT 2 групп пациентов с метастатическим КРР, резистентным к стандартным схемам ХТ (прогрессирование заболевания отмечалось на фоне использования фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, цетуксимаба/панитумумаба при «диком» типе гена *KRAS*, бевацизумаба), регорафениб по сравнению с плацебо продемонстрировал значительное увеличение ОВ, медианы времени до прогрессирования и объективного эффекта вне зависимости от предшествующей терапии (схемы и количества линий) [4, 61, 63]. Не отмечалось различий в полученных результатах и в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене *KRAS* [46, 61]. Значимым изменением в группе регорафениба являлось повышение частоты контроля над заболеванием по сравнению с группой плацебо (41 % против 15 %) [61, 63]. По результатам данного исследования регорафениб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в качестве средства для лечения пациентов с метастатическим КРР, резистентным к ХТ [64].

Положительные результаты от применения регорафениба были подтверждены и в клиническом исследовании CONCUR, в котором медиана ОВ для группы регорафениба (8,8 мес) статистически значимо превысила данное значение в группе плацебо (6,3 мес), также отмечалось улучшение показателей ВБП и частоты контроля над заболеванием [17, 46, 61].

При применении регорафениба наиболее часто наблюдались следующие нежелательные явления: ладонно-подошвенный синдром, сыпь/шелушение, слабость, снижение аппетита, артериальная гипертензия, диарея, гипербилирубинемия, инфекционные процессы (например, воспаление слизистой полости рта) [4, 46, 61, 65]. В целом отмечалось, что профиль безопасности регорафениба схож с другими препаратами данного класса [61, 64, 65].

#### **Другие таргетные препараты для лечения колоректального рака, находящиеся в фазе клинических исследований**

Препарат **RG7212** ингибирует фактор некроза опухоли-подобный слабый индуктор апоптоза (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) за счет связывания с рецептором Fn14, снижает пролиферацию, выживаемость клеток и нарушает сигнальный путь NF-κB. В клиническом исследовании I фазы участвовало 54 пациента старше 18 лет с Fn14-положительными устойчивыми солидными опухолями на поздней стадии, для которых не было других доступных вариантов лечения. Пациентам вводили RG7212 с возрастанием дозы 3 + 3 от 200

до 7200 мг 1 раз в неделю, 1 раз в 2 нед, 1 раз в 3 нед. Первичные конечные точки включали определение дозы и профиля безопасности. Вторичные конечные точки включали оценку показателей, связанных с ингибированием передачи сигнала TWEAK (Fn14, пролиферации опухоли, инфильтрации опухоли иммунными клетками), и изучение фармакокинетики. В ходе исследования RG7212 продемонстрировал хорошую переносимость и благоприятный фармакокинетический профиль в комбинированной терапии пациентов с Fn14-положительными опухолями. Были обнаружены регрессия опухоли и увеличение периода стабилизации заболевания у многих пациентов с тяжело поддающимися лечению солидными опухолями [56, 66].

**Тигатузумаб, CS-1008** – агонист DR5, индуцирует апоптоз и цитотоксическую активность. В исследовании I фазы было включено 19 больных метастатическим КРР, проходивших хотя бы 1 курс ХТ. Пациенты были распределены в одну из 5 когорт с разными дозами введения, где им еженедельно вводили определенную дозу CS-1008. Дозы 1-го и 36-го дней были отмечены <sup>111</sup>In, за которыми следовала однофотонная эмиссионная компьютерная томография всего тела и определенной области, которая проводилась в нескольких временных точках в течение 10 дней. В результате исследования 1 пациент достиг частичного ответа на лечение (продолжительность 3,7 мес), у 8 пациентов отмечалась стабилизация заболевания, у 10 – его прогрессирование. Уровень клинической эффективности (стабилизация заболевания + частичный ответ на лечение) у пациентов с накоплением <sup>111</sup>In-CS-1008 опухолью составил 58 % против 28 % у пациентов без накопления препарата [56, 66].

Было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование II фазы применения комбинации CS-1008 + иринотекан в сравнении с монотерапией иринотеканом у больных метастатическим КРР, у которых оказалась неэффективной терапия 1-й линии с оксалиплатином. Первичной конечной точкой была разница в ВБП между группой пациентов, принимающих CS-1008 в комбинации с иринотеканом, и группой пациентов, принимающих иринотекан. Временной интервал составил 1 год. Исследование было досрочно прекращено, на момент завершения в исследование было включено 8 пациентов. Отмечался ряд нежелательных явлений, в том числе III–IV степени тяжести. Серьезные нежелательные явления были обнаружены у 5 пациентов (у 2 – сепсис на фоне фебрильной нейтропении, у 1 – анафилактическая реакция, у 1 – обстипация и у 1 – обстипация, абдоминальная инфекция, потеря чувствительности и перфорация опухоли). После анализа заболеваемости и тяжести нежелательных явлений, наблюдаемых при введении иринотекана в дозе 300 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед с CS-1008 (6 мг/м<sup>2</sup> – насыщающая доза, затем

2 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю) у 8 испытуемых, оказалось маловероятным, что исследование достигнет своей цели, в связи с чем оно было прекращено. Так как рандомизационная фаза исследования не была начата, эффективность лечения иринотеканом и комбинацией CS-1008 с иринотеканом не оценивалась [48, 56, 67].

**Дрозитумаб** – агонист DR5 (рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, также известный как TNFRSF10B или TRAIL-R2), индуцирует апоптоз и цитотоксическую активность. Было проведено исследование фазы Ib применения дрозитумаба в сочетании с режимом mFOLFOX6 и бевацизумабом у пациентов с ранее не леченным местно-распространенным рецидивным или метастатическим КРР в 1-й день каждого 14-дневного цикла. В результате исследования ни в одной из групп не было выявлено дозозависимой токсичности, поэтому максимально переносимая доза не была достигнута. У 2 пациентов отмечался частичный ответ на лечение длительностью 4,93 и 4,96 мес [56, 68].

**Фигитумаб** – препарат моноклональных антител, связывающих и нарушающих активацию IGF-1R. Нерандомизированное открытое исследование фазы II применения фигитумаба осуществляли у пациентов с резистентным к лечению метастатическим КРР, ранее получавших стандартную терапию. Пациентам когорт А и В внутривенно вводили фигитумаб в дозе 20 и 30 мг/кг по схеме. Первичной конечной точкой была 6-месячная выживаемость, вторичными конечными точками – ОВ, ВБП, морфологический ответ, безопасность и фармакокинетика. Всего в исследовании участвовало 168 пациентов (85 в когорте А и 83 в когорте В). Шестимесячная выживаемость составила 49,4 % (95 % ДИ 38,8–60,0) в когорте А и 44,1 % (95 % ДИ 33,4–54,9) в когорте В. Среднее значение ОВ составило 5,8 и 5,6 мес соответственно, среднее значение ВБП – 1,4 мес для обеих когорт. Наиболее распространенными негематологическими нежелательными явлениями III степени тяжести были гипергликемия и астения. Отмечалось, что большинство смертей произошло из-за прогрессирования заболевания, ни одна из них не была обусловлена применением фигитумаба. Таким образом, 6-месячная выживаемость не подтвердила целесообразности дальнейшего изучения фигитумаба в дозах 20 и 30 мг/кг в данной популяции пациентов [39, 56].

**KRN330** стимулирует ответ цитотоксических Т-лимфоцитов на А33-положительные опухоли. Впервые с участием человека было проведено исследование фазы I безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики при применении KRN330 у пациентов с КРР поздней стадии. В исследование включали пациентов с устойчивым к стандартной терапии КРР; 29 пациентам каждую неделю внутривенно вводили KRN330 (0,1–10 мг/кг) в течение минимум 4 нед по стандартному дизайну 3 + 3, а 9 пациентам 1 раз в 2 нед

вводили KRN330 в дозе 3 мг/кг с проведением биопсии до и после введения препарата. Наиболее распространенные нежелательные явления после приема KRN330 включали тошноту (66 %), диарею (61 %) и рвоту (47 %). Максимальная переносимая доза составила 3 мг/кг 1 раз в неделю, с дозolimитирующей желудочно-кишечной токсичностью III степени тяжести на дозе 10 мг/кг и промежуточной дозе 6 мг/кг. Стабилизация заболевания отмечалась у 32 % (12 из 38) пациентов со средней продолжительностью 155 дней. Иммуногистохимическое исследование на образцах биопсии показало, что KRN330 остается связанным с опухолью через 2 нед после введения. KRN330 безопасен и хорошо переносится при введении в максимально переносимой дозе 3 мг/кг 1 раз в неделю у пациентов с КРР поздней стадии [56, 69, 70].

В исследовании I/II фазы больным метастатическим КРР, которые показали положительную динамику после режимов FOLFOX/CAPOX, внутривенно вводили различные дозы KRN330 (0,5 или 1,0 мг/кг 1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед) с иринотеканом по стандартной схеме повышения дозы. В результате исследования максимально переносимая доза KRN330 совместно с иринотеканом у 19 пациентов составила 0,5 мг/кг при введении 1 раз в неделю в фазе I исследования. При этом преобладающими нежелательными явлениями, связанными с лечением, были желудочно-кишечные расстройства и нейтропения. В фазе II наиболее частыми нежелательными явлениями ≥III степени тяжести у 44 пациентов были слабость (15,9 %), нейтропения (13,6 %), лейкопения (6,8 %), диарея (4,5 %) и обезвоживание (4,5 %). Частота объективных ответов составила 4,5 %, а частота контроля опухолевого процесса – 45,5 % в популяции пациентов, исходно включенных в исследование. Средняя ВБП составила 87 дней (95 % ДИ 43–136). Предполагаемая частота объективного ответа при применении комбинации KRN330 + иринотекан не была достигнута. Необходимо дальнейшее исследование совместного применения KRN330 с другими веществами [56, 69, 70].

**Селуметиниб** – ингибитор киназы митоген-активированной протеинкиназы (МЕК-ингибитор), исследовался у больных КРР с «диким» типом KRAS для определения переносимости и фармакокинетического профиля комбинации селуметиниба и цетуксимаба. Всего в исследовании приняли участие 33 пациента. Комбинация селуметиниба и цетуксимаба продемонстрировала безопасность применения и хорошую переносимость. Был выявлен 1 случай гипوماгнемии IV степени тяжести, который был связан с применением цетуксимаба. Нежелательные явления III степени тяжести отмечались у 30 % пациентов и включали кожные поражения, диарею, тошноту, слабость и др. У 5 пациентов отмечалась стабилизация заболевания. Эффект достигнут у 10 % больных, время до прогрессирования составило 3,4 мес [27, 71].

**Энситуксимаб** — препарат антител к MUC5AC-связанным антигенам. Проводилось исследование I фазы применения данного препарата у больных КРР, резистентным к лечению. В исследование было включено 19 пациентов (4 больных раком поджелудочной железы и 15 больных раком толстой кишки). Повышение дозы энситуксимаба проводили по схеме 3 + 3 в дозах 1,5; 2; 3 и 4 мг/кг. Первичная цель заключалась в определении безопасности и переносимости доз энситуксимаба, вторичные цели состояли в оценке фармакокинетики и противоопухолевой активности. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были анемия, усталость, лихорадка и озноб. Развитие гемолиза не было обнаружено. Из 12 пациентов частота ответа на 8-й неделе отмечена у 5 пациентов. Связанная с лечением гипербилирубинемия и анемия III–IV степени тяжести наблюдались при дозе 4 мг/м<sup>2</sup>. Таким образом, энситуксимаб показал хорошую переносимость и контролируемый профиль безопасности. Установлена максимальная допустимая доза 3 мг/кг [37, 38].

**Урелумаб** действует на мишень CD137. Результаты комплексного анализа безопасности применения препарата урелумаб таковы: в общей сложности было проанализировано 346 пациентов с прогрессирующими онкологическими заболеваниями после стандартного лечения, получивших по крайней мере 1 дозу урелумаба в 1 из 3 исследований монотерапии урелумабом. Урелумаб вводили в дозах от 0,1 до 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. Препарат в дозах от 1 до 15 мг/кг 1 раз в 3 нед приводил к более высокой частоте возникновения нежелательных явлений, чем в дозах 0,1 или 0,3 мг/кг 1 раз в 3 нед. В дозе 0,1 мг/кг 1 раз в 3 нед урелумаб хорошо переносился. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость и тошнота [37, 38].

Применение **утомилумаба (Pf-05 082 566)**, действующего на мишень 4-1BB (CD137, TNFRSF9), исследовалось на фазе Ib в комбинации с пембролизумабом у пациентов с солидными опухолями поздней стадии. Утомилумаб (0,45–5,00 мг/кг) и пембролизумаб (2 мг/кг) вводили внутривенно каждые 3 нед. В исследование было включено 23 пациента, все они получили комбинированное лечение без развития дозозаменяющей токсичности. Нежелательные явления были в основном I–II степени тяжести. Полный или частичный ответ на лечение наблюдался у 6 (26,1 %) пациентов. Фармакокинетика и иммуногенность утомилумаба и пембролизумаба были схожими при введении как отдельно, так и в комбинации. Таким образом, комбинация утомилумаба и пембролизумаба оказалась относительно безопасной и продемонстрировала хорошую переносимость [37].

**Варлилумаб** действует на мишень CD27. В первом клиническом исследовании оценивались безопасность и фармакологическая активность варлилумаба у пациентов с резистентными к лечению солидными

опухолями IV стадии. В исследовании участвовало 25 пациентов, которые получали однократную дозу варлилумаба (0,1; 0,3; 1; 3 или 10 мг/кг внутривенно) с 28-дневным наблюдением. Воздействие варлилумаба на больных было линейным и пропорциональным дозе. Только у 1 пациента наблюдалось развитие дозозависимой асимптоматической гипонатриемии III степени тяжести при дозе 1 мг/кг. Нежелательные явления обычно были I–II степени тяжести. Таким образом, варлилумаб в дозе до 10 мг/кг хорошо переносился, максимальная переносимая доза не была достигнута. Варлилумаб показал себя как клинически активный препарат [37, 38].

**Ималумаб** действует на фактор ингибирования миграции макрофагов. В первом клиническом исследовании ималумаба в терапии резистентных к стандартному лечению солидных опухолей IV стадии основной целью была оценка максимальной переносимой дозы. Дополнительно проводилась оценка противоопухолевой активности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики. Пациенты получали внутривенно ималумаб (28-дневные циклы, в 2 режимах дозирования): 1 раз в 2 нед при всех солидных опухолях (группа DS1); 1 раз в неделю при метастатическом КРР (группа DS2). Пациентам 1-й группы назначался ималумаб в дозах 1; 3; 10; 25; 37,5 и 50 мг/кг, пациентам 2-й группы — в дозах 10 и 25 мг/кг. Было проанализировано 28 больных. В группе DS1 было 19 пациентов в 6 когортах (1; 3; 10; 25; 37,5 и 50 мг/кг), в группе DS2 9 пациентов были распределены в 2 когорты (10 и 25 мг/кг). AUC и C<sub>max</sub> препарата возрастали с увеличением дозы. Эскалацию дозы прекращали при 50 мг/кг в группе DS1 и 25 мг/кг в группе DS2. Максимальная переносимая доза не была достигнута ни в одной из исследуемых групп. У 1 пациента (группа DS1, доза 50 мг/кг) отмечалось развитие дозозависимой токсичности в виде пневмонии. Не было других нежелательных явлений III–IV степени тяжести. Нежелательные явления II степени тяжести включали усталость ( $n = 2$ ), периферический отек ( $n = 1$ ), инфузионную реакцию ( $n = 1$ ), крапивницу ( $n = 1$ ). Около 86 % участников не имели связанных с лечением нежелательных явлений выше I степени тяжести. Стабилизация заболевания в течение >4 мес наблюдалась у 7 пациентов в группе DS1. На основании клинического исследования фармакокинетики и фармакодинамики доза 10 мг/кг 1 раз в неделю была определена как биологически активная и достаточная для достижения целевого связывания  $\geq 95$  % к концу 1-го цикла. Таким образом, ималумаб хорошо переносился и проявлял противоопухолевую активность. Максимальная переносимая доза не была достигнута. Рекомендуемая доза ималумаба для II фазы составляет 10 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю [37].

**Сацитузумаб говитекан** — конъюгат антитело–лекарственное средство, мишенью которого является

опухоль-ассоциированный преобразователь сигнала кальция 2 (Tror-2). В клиническом исследовании I фазы пациентам с резистентными к стандартному лечению солидными опухолями вводили сацитумаб говитекан в 1-й и 8-й дни в 21-дневных циклах, причем циклы повторялись до развития дозозависимой токсичности или прогрессирования заболевания. Эскалация дозы следовала по стандартной схеме 3 + 3 с 4 плановыми уровнями дозы с допустимой задержкой или уменьшением дозы. В исследовании участвовало 25 пациентов в возрасте 52–60 лет, которые получали дозы 8 ( $n = 7$ ), 10 ( $n = 6$ ), 12 ( $n = 9$ ) и 18 ( $n = 3$ ) мг/кг. Максимально переносимая доза в 1-м цикле составила 12 мг/кг, но она оказалась слишком токсичной в последующих циклах. Более низкие дозы были приемлемыми для лечения без нежелательных явлений III–IV степени тяжести, которые ограничивались усталостью ( $n = 3$ ), нейтропенией ( $n = 2$ ), диареей ( $n = 1$ ) и лейкопенией ( $n = 1$ ). У 2 пациентов отмечался частичный ответ на лечение, у 16 наблюдалась стабилизация заболевания. У 12 пациентов отмечалась стабилизация в течение 16–36 нед; 6 пациентов прожили от 15 до 20+ мес. Таким образом, сацитумаб говитекан обладает приемлемой токсичностью и оказывает терапевтическое действие у пациентов с резистентными к лечению солидными опухолями. Дозы 8 и 10 мг/кг были выбраны для исследований фазы II [38].

**Лабетузаб говитекан** – конъюгат антитело–лекарственное средство, мишенью которого являются раково-эмбриональный антиген-связанные молекулы клеточной адгезии 5 (CEACAM5). Проведено

исследование фазы I/II применения лабетузаба говитекана у пациентов с резистентным к лечению или рецидивным метастатическим КРР. Пациенты ( $n = 86$ ), имеющие хотя бы 1 предшествующую терапию иринотеканом, получали лабетузаб говитекан 1 раз в неделю в дозе 8 и 10 мг/кг или 2 раза в неделю в дозе 4 и 6 мг/кг. Конечными точками были оценка безопасности, ответа на лечение, фармакокинетики и иммуногенности. Средняя ВВП и ОВ составили 3,6 и 6,9 мес соответственно. Основными токсическими явлениями  $\geq$ III степени тяжести среди всех когорт были нейтропения (16 %), лейкопения (11 %), анемия (9 %) и диарея (7 %). Средний период полувыведения конъюгата антитело – лекарственное средство составлял 16,5 ч. Таким образом, лабетузаб говитекан в монотерапии продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и терапевтическую активность [72].

### Заключение

Для достижения максимальной эффективности необходим персонализированный подход к пациентам, учитывающий особенности опухолевого процесса у конкретного больного. В настоящее время наибольший интерес представляет изучение новых препаратов с принципиально новыми механизмами противоопухолевого воздействия для расширения возможностей лекарственного лечения и числа линий терапии. Большой спектр подобных лекарств, находящихся в фазе клинических исследований, открывает широкие перспективы для дальнейшего развития персонализированного лечения больных КРР.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лукашина М.И., Смирнова А.В., Алиев В.А. и др. Дендритные вакцины в терапии колоректального рака. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(3):35–42. [Lukashina M.I., Smirnova A.V., Aliev V.A. et al. Dendritic cell vaccines for colorectal cancer therapy. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2008;19(3):35–42. (In Russ.)].
2. Акылбекова Г.А., Абдылаев Г.А. Современные возможности химиотерапии колоректального рака (обзор литературы). Известия вузов 2013;5:53–7. [Akyzbekova G.A., Abdylaev G.A. Current possibilities of chemotherapy for colorectal cancer (literature review). Izvestiya vuzov = Proceedings of Universities 2013;5:53–7. (In Russ.)].
3. Смагулова К. Оценка качества жизни при лечении метастатического рака толстой и прямой кишок. Успехи современной науки 2017;1(6):81–3. [Smagulova K. Assessing quality of life in patients treated for metastatic colon and rectal cancer. Uspexhi sovremennoy nauki = Advances of Modern Science 2017;1(6):81–3. (In Russ.)].
4. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Таргетные препараты в терапии рака толстой кишки. Онкология, гематология и радиология 2012;3:30–6. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Targeted drugs in the treatment of colon cancer. Onkologiya, gematologiya i radiologiya = Oncology, Hematology, and Radiology 2012;3:30–6. (In Russ.)].
5. Hoff P.M., Ansari R., Batist G. et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001;19(8):2282–92. PMID: 11304782. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.8.2282.
6. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005;23(22):4866–75. PMID: 15939922. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.113.
7. Diaz-Rubio E., Taberero J., Gómez-Esparaña A. et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. J Clin Oncol 2007;25(27):4224–30. PMID: 17548839. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.8467.
8. Kuipers E.J., Grady W.M., Lieberman D. et al. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15065.
9. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. Практическая онкология 2010;11(3):143–50. [Tryakin A.A. Targeted therapy for colorectal, gastric, and pancreatic cancer. Prakticheskaya

- onkologiya = Practical Oncology 2010;11(3):143–50. (In Russ.)].
10. Amado R.G., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626–34. PMID: 18316791. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7116.
  11. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S. et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and *RAS* mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023–34. PMID: 24024839. DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
  12. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–71. PMID: 19114683. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8397.
  13. Susman E. Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol* 2004;5(11):647. PMID: 15536688.
  14. Van Cutsem E., Kohne C.H., Hitre E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408–17. PMID: 19339720. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019.
  15. Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э. Таргетная терапия анти-EGFR-моноклональными антителами в лечении колоректального рака. Злокачественные опухоли 2016;4(специальный выпуск 1):87–91. [Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Storozhakova A.E. Targeted therapy with anti-EGFR-mono-clonal antibodies for colorectal cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2016;4(special issue 1):87–91. (In Russ.)].
  16. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В. и др. Мультидисциплинарный подход в лечении больных колоректальным раком с метастазами в печень – взгляд онколога сегодня. Поволжский онкологический вестник 2015;4:70–8. [Gorchakov S.V., Pravosudov I.V., Vasilyev S.V. et al. Multidisciplinary approach to the treatment of colorectal cancer with liver metastases: oncologist's view. *Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region* 2015;4:70–8. (In Russ.)].
  17. Горчаков С.В., Правосудов И.В., Васильев С.В. и др. Современные подходы к лечению больных колоректальным раком с метастазами в печень: обзор литературы. Вестник СПбГУ 2015;11(3):55–68. [Gorchakov S.V., Pravosudov I.V., Vasilyev S.V. et al. Current approaches to the treatment of colorectal cancer with liver metastases: literature review. *Vestnik SPbGU = Bulletin of Saint Petersburg University* 2015;11(3):55–68. (In Russ.)].
  18. Burqdorf S.K. Dendritic cell vaccination of patients with metastatic colorectal cancer. *Dan Med Bull* 2010;57(9):B4171. PMID: 20816019.
  19. Burris H.A., Infante J.R., Ansell S.M. et al. Safety and activity of varlilumab, a novel and first-in-class agonist anti-CD27 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2017;35(18):2028–36. PMID: 28463630. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.1508.
  20. Elez E., Hendlisz A., Delaunoy T. et al. Phase II study of necitumumab plus modified FOLFOX6 as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;114:372–80. PMID: 26766738. DOI: 10.1038/bjc.2015.480.
  21. Артамонова Е.В. Цетуксимаб в терапии метастатического колоректального рака толстой кишки: кожная токсичность и пути решения проблемы. Онкологическая колопроктология 2011;3:21–7. [Artamonova E.V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: skin toxicity and methods to address it. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2011;3:21–7. (In Russ.)].
  22. Добрава Н.В. Цетуксимаб в лечении метастатического колоректального рака. Онкология, гематология и радиология 2012;2:24–9. [Dobrova N.V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Onkologiya, gematologiya i radiologiya = Oncology, Hematology, and Radiology* 2012;2:24–9. (In Russ.)].
  23. Переводчикова Н.И. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний. Клиническая онкогематология 2009;2(4):367–73. [Perevodchikova N. Targeted drugs and their role in cancer treatment. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2009;2(4):367–73. (In Russ.)].
  24. 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;26(14):2311–9. PMID: 18390971. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1193.
  25. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. et al. *KRAS* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757–65. PMID: 18946061. DOI: 10.1056/NEJMoa0804385.
  26. Воронцова К.А., Добрава Н.В., Вышинская Г.В. Вторая линия противоопухолевой терапии метастатического колоректального рака: стратегия лечения. Медицинский совет 2015;8:55–9. [Vorontsova K.A., Dobrova N.V., Vyshinskaya G.V. Second-line anticancer therapy for metastatic colorectal cancer: treatment strategy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2015;8:55–9. (In Russ.)].
  27. Воронцова К.А., Черноглазова Е.В., Вышинская Г.В. Таргетные препараты во второй линии противоопухолевой терапии диссеминированного колоректального рака. Медицинский совет 2015;8:91–6. [Vorontsova K.A., Chernoglazova E.V., Vyshinskaya G.V. Targeted drugs in second-line therapy for disseminated colorectal cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2015;8:91–6. (In Russ.)].
  28. Кузнецова О.М., Хадашева З.С., Смирнова И.П. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и тирозинкиназных рецепторов как направление антиангиогенной терапии опухолей. Вестник Чеченского государственного университета 2007;4(24):60–6. [Kuznetsova O.M., Khadasheva Z.S., Smirnova I.P. Vascular endothelial growth factor inhibitors and tyrosine kinase receptor inhibitors as new antiangiogenic agents for anticancer therapy. *Vestnik Chechenskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Chechen State University* 2007;4(24):60–6. (In Russ.)].
  29. Феоктистова П.С., Загинайко А.В., Карасева В.В., Хайленко В.А. Таргетная терапия метастатического колоректального рака. Здоровоохранение Югры: опыт и инновации 2016;C:76–84. [Feoktistova P.S., Zaginayko A.V., Karaseva V.V., Khaylenko V.A. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii = Health Care in Ugra: Experience and Innovations* 2016;C:76–84. (In Russ.)].
  30. Price T.J., Peeters M., Kim T.W. et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type *KRAS* exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(6):569–79. PMID: 24739896. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4.
  31. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346–55. PMID: 24718886. DOI: 10.1093/annonc/mdu141.
  32. Safety study of GC1118 (Recombinant Human Anti-EGFR Antibody) in patients with advanced solid cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352571?cond=GC1118&rank=1>.
  33. Gan H.K., Seruga B., Knox J.J. Sunitinib in solid tumors. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(6):821–34. DOI: 10.1517/13543780902980171.
  34. Zhou J., Lin Sh., Jing G. A dose escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type *KRAS*. *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl):e14122. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15\_suppl.e14122.
  35. Zhou Y., Shen L., Zheng J. P50 dose-escalation study of nimotuzumab plus irinotecan as second-line treatment in meta-

- static colorectal cancer with wild-type *KRAS*. *EJC Supplements* 2011;9:20.
36. Dienstmann R., Patnaik A., Garcia-Carbonero R. et al. Safety and activity of the first-in-class Sym004 anti-EGFR antibody mixture in patients with refractory colorectal cancer. *Cancer Discov* 2015;5(6):598–609. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1432.
  37. Lynch D., Murphy A. The emerging role of immunotherapy in colorectal cancer. *Ann Transl Med* 2016;4(16):305. DOI: 10.21037/atm.2016.08.29.
  38. Stanculeanu D.L., Daniela Z., Lazescu A. et al. Development of new immunotherapy treatments in different cancer types. *J Med Life* 2016;9(3):240–8. PMID: 27974927.
  39. Becerra A.Z., Probst P., Tejani M.A. et al. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the national cancer database. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1554–61. PMID: 26759308. DOI: 10.1245/s10434-015-5014-1.
  40. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42. PMID: 15175435. DOI: 10.1056/NEJMoa032691.
  41. Liu K.-J., Chao T.-Y., Chang J.-Y. et al. A phase I clinical study of immunotherapy for advanced colorectal cancers using carcinoembryonic antigen-pulsed dendritic cells mixed with tetanus toxoid and subsequent IL-2 treatment. *J Biomed Sci* 2016;23(1):1–11. PMID: 27558635. DOI: 10.1186/s12929-016-0279-7.
  42. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C. et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306–15. PMID: 26338525. DOI: 10.1016/S1473-0245(15)00122-9.
  43. Oki E., Kato T., Bando H. et al. A multicenter clinical phase II study of FOLFOX-IRI plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: QUATPRO study. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(2):147–55. PMID: 29530335. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.01.011.
  44. 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;25(12):1539–44. PMID: 17442997. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
  45. Yamaguchi K., Taniguchi H., Komori A. et al. A single-arm phase II trial of combined chemotherapy with S-1, oral leucovorin, and bevacizumab in heavily pre-treated patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015;15:601. PMID: 26311588. DOI: 10.1186/s12885-015-1606-1.
  46. Якушева Т.А., Когония Л.М., Федотов А.Ю. и др. Авастин в лечении метастатического колоректального рака. *Российский биотерапевтический журнал* 2010;4(9):35–8. [Yakusheva T.A., Kogoniya L.M., Fedotov A.Yu. et al. Avastin in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2010;4(9):35–8. (In Russ.)].
  47. Михайлова Н.В., Файрушина А.Н. Современный подход к терапии колоректального рака. Таргетная терапия метастатического колоректального рака. *Поволжский онкологический вестник* 2016;3(25):80–4. [Mikhaylova N.V., Fayrushina A.N. Current approach to colorectal cancer therapy. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region* 2016;3(25):80–4. (In Russ.)].
  48. Ciprotti M., Tebbutt N.C., Lee F.T. et al. Phase I imaging and pharmacodynamic trial of CS-1008 in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2609–616. PMID: 26124477. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.4256.
  49. Amin M. The potential role of immunotherapy to treat colorectal cancer. *Exp Opin Investig Drugs* 2015;(3):329–44. PMID: 25519074. DOI: 10.1517/13543784.2015.985376.
  50. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506. PMID: 22949147. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
  51. Ruff P., van Cutsem E., Lakomy R. et al. Observed benefit and safety of aflibercept in elderly patients with metastatic colorectal cancer: An age-based analysis from the randomized placebo-controlled phase III VELOUR trial. *J Geriatr Oncol* 2018;9(1):32–9. PMID: 28807738. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.07.010.
  52. Pastorino A., Di Bartolomeo M., Maiello E. et al. Aflibercept plus FOLFIRI in the real-life setting: safety and quality of life data from the Italian patient cohort of the aflibercept safety and quality-of-life program study. *Clin Colorectal Cancer* 2018. PII: S1533-0028(18)30050-1.
  53. Bordonaro R., Sobrero A.F., Frassinetti L. et al. Ziv-aflibercept in combination with FOLFIRI for second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim safety data from the global aflibercept safety and quality-of-life program (ASQoP and AFEQT studies) in patients  $\geq 65$ . *J Clin Oncol* 2014;1:545.
  54. Лихова Е.А., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Шевчук А.В. Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака. Эффективная фармакотерапия 2017;20:38–40. [Likhova E.A., Yukalchuk D.Yu., Ponomarenko D.M., Shevchuk A.V. Aflibercept in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: clinical experience. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2017;20:38–40. (In Russ.)].
  55. Segelov E., Chan D., Shapiro J. et al. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Cancer* 2014;111(6):1122–31. PMID: 25072258.
  56. Francoso A., Simioni P.U. Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:177–84. PMID: 28138221. DOI: 10.2147/DDDT.S119036.
  57. Lin E.H. A randomized, phase II study of the anti-insulin-like growth factor receptor type I (IGF-1R) monoclonal antibody robatumumab (SCH 717454) in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Med* 2014;3(4):988–97. PMID: 24905030. DOI: 10.1002/cam4.263.
  58. Patnaik A., LoRusso P.M., Messersmith W.A. et al. Phase Ib study evaluating MNRP1685A, a fully human anti-NRP1 monoclonal antibody, in combination with bevacizumab and paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(5):951–60. PMID: 24633809. DOI: 10.1007/s00280-014-2426-8.
  59. Weekes C.D. A phase I study of the human monoclonal anti-NRP1 antibody MNRP1685A in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2014;32(4):653–60. PMID: 24604265.
  60. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.Ю. Потенциальные предикторы эффективности анти-EGFR-терапии при метастатическом раке толстой кишки. Онкологическая проктология 2013;2:21–30. [Fedyanin M.Yu., Tiryakin A.A., Tyulandin S.Yu. Potential predictors of the efficacy of anti-EGFR therapy in metastatic colon cancer. *Onkologicheskaya proktologiya = Proctology Oncology* 2013;2:21–30. (In Russ.)].
  61. Секачева М.И. Регорафениб: новый препарат для лечения метастатического колоректального рака. Злокачественные опухоли 2016;2(18):69–76. [Sekacheva M.I. Regorafenib: new drug for metastatic colorectal cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2016;2(18):69–76. (In Russ.)].
  62. Ohhara Y., Fukuda N., Takeuchi S. et al. Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8(9):642–55.

63. Yoshino T., Komatsu Y., Yamada Y. et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs* 2015;33(3):740–50. PMID: 25213161. DOI: 10.1007/s10637-014-0154-x.
64. Goel G. Evolution of regorafenib from bench to bedside in colorectal cancer: Is it an attractive option or merely a “me too” drug? *Cancer Manag Res* 2018;10:425–37. PMID: 29563833. DOI: 10.2147/CMAR.S88825.
65. Кoryтова Л.И., Таразов П.Г., Гопта Е.В., Поликарпов А.А. Лучевая терапия в комбинированном лечении метастазов колоректального рака в печень. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2009;3:27–30. [Korytova L.I., Tarazov P.G., Gupta E.V., Polikarpov A.A. Radiotherapy in the combination treatment of colorectal cancer with liver metastases. *Palliativnaya meditsina i rehabilitatsiya = Palliative Care and Rehabilitation* 2009;3:27–30. (In Russ.)].
66. Lassen U.N., Meulendijks D., Siu L.L. et al. A phase I monotherapy study of RG7112, a first-in-class monoclonal antibody targeting TWEAK signaling in patients with advanced cancers. *Clin Cancer Res* 2015;21(2):258–66.
67. Clinical Study Report CS1008-A-E203. Version 1.0, 2012. 7 p.
68. Rocha Lima C.M., Bayraktar S., Flores A.M. et al. Phase Ib study of drozitumab combined with first-line mFOLFOX6 plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Invest* 2012;30(10):727–31. PMID: 23061802. DOI: 10.3109/07357907.2012.732163.
69. Bendell J.C., Lenz H.J., Ryan T. et al. Phase 1/2 study of KRN330, a fully human anti-A33 monoclonal antibody, plus irinotecan as second-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2014;32(4):682–90. PMID: 24691674. DOI: 10.1007/s10637-014-0088-3.
70. Infante J.R., Bendell J.C., Goff L.W. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anti-A33 fully-human monoclonal antibody, KRN330, in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1169–75. PMID: 23294608. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.033.
71. Deming D.A., Cavalcante L.L., Lubner S.J. et al. A phase I study of selumetinib (AZD6244/ARRY-142866), a MEK1/2 inhibitor, in combination with cetuximab in refractory solid tumors and KRAS mutant colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2016;34(2):168–75. PMID: 26666244. DOI: 10.1007/s10637-015-0314-7.
72. Sobrero A.F., Bordonaro R., Bencardino K. et al. Ziv-aflibercept (Z) in combination with FOLFIRI for second-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim safety data from the global Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program in pts pretreated with bevacizumab (B). *J Clin Oncol* 2015;33:528. DOI: 10.1200/jco.2015.33.3\_suppl.528.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.