

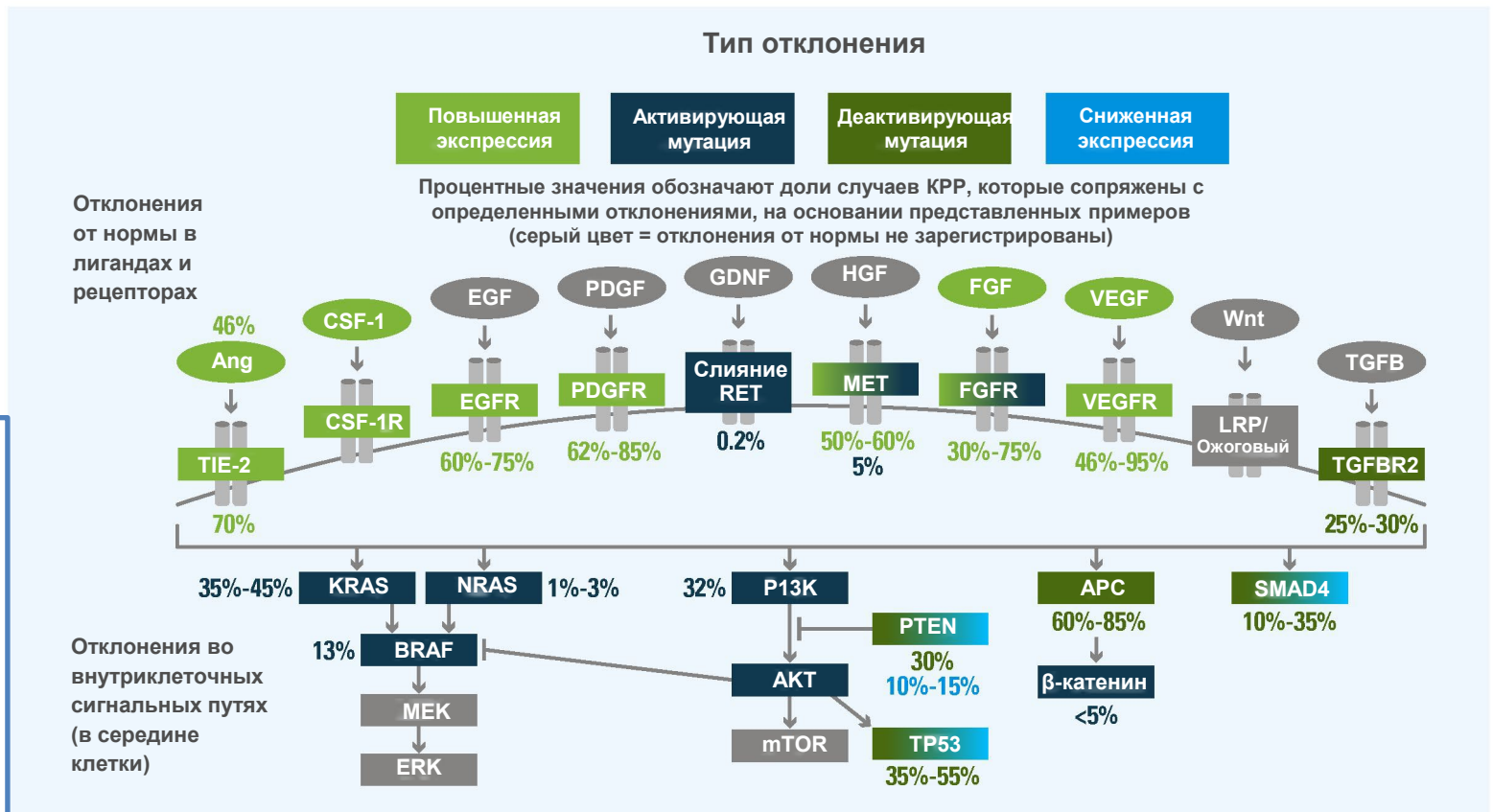
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (МКРР)

# 3-я линия МКРР: доступные опции после предшествующей химиотерапии

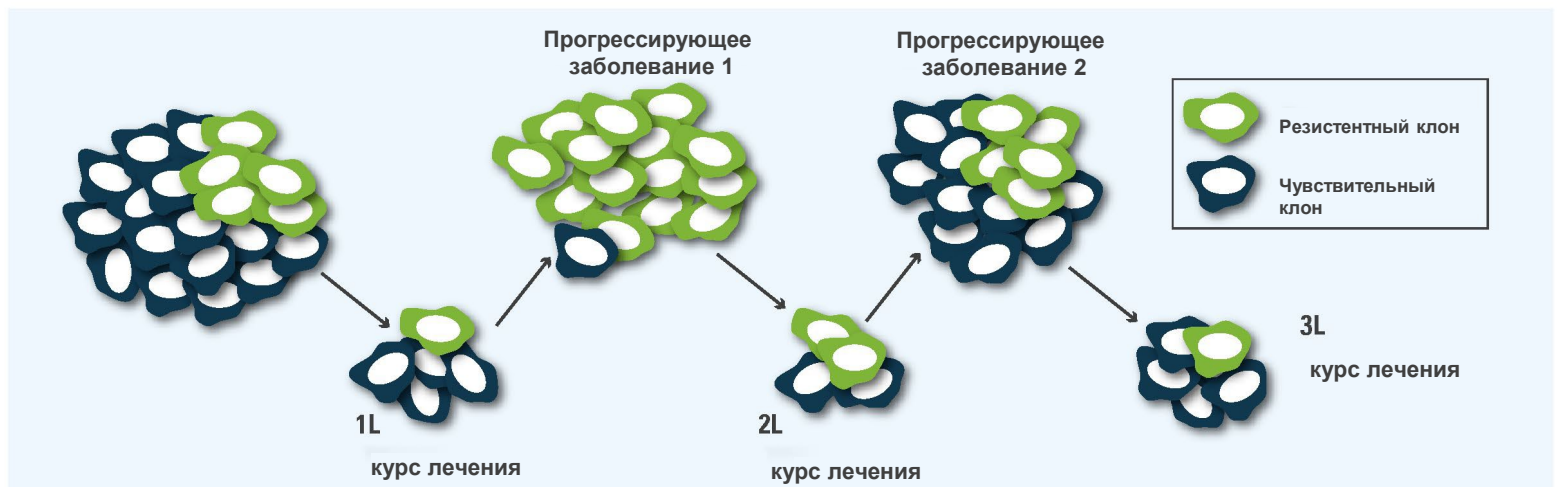
Переход на препараты с другим механизмом действия (МД) после 2-х линий химиотерапии может способствовать оптимизации исходов лечения<sup>1-4</sup>

# Зачастую пациенты с мКРР могут перестать отвечать на лечение – например на химиотерапию, – заболевание прогрессирует

При мКРР в сигнальных путях было выявлено множество отклонений от нормы<sup>5-19</sup>



Опухолевые клетки мКРР могут становиться резистентными к терапии и пролиферировать, что делает повторную терапию неэффективной<sup>20</sup>



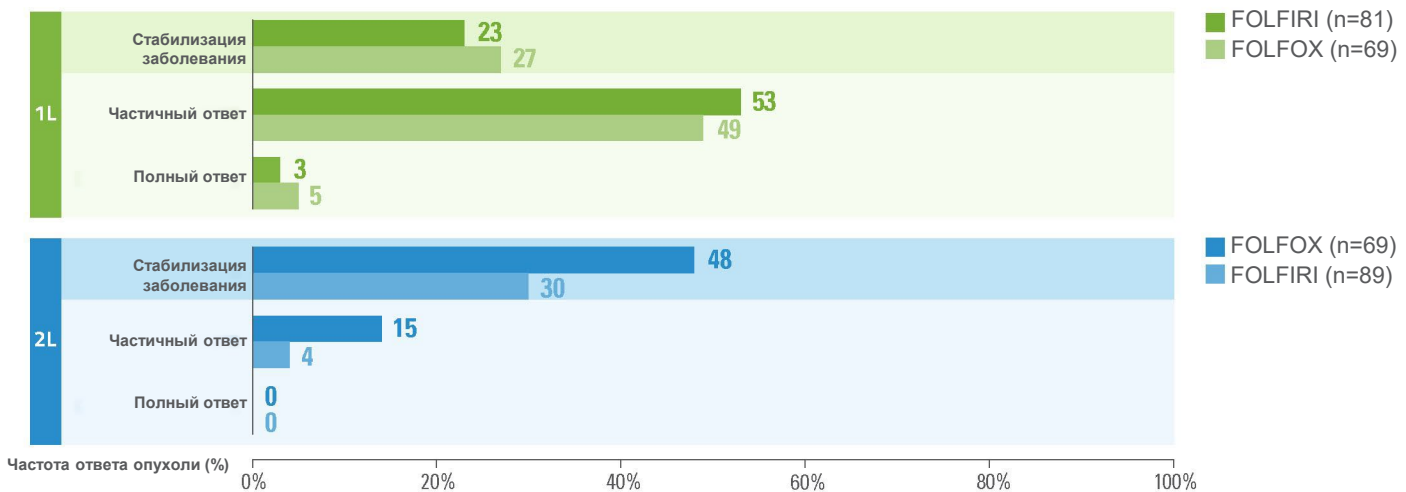
Вставка терапии с другим МД между курсами химиотерапии может способствовать преодолению резистентности к определенным препаратам в разнородной популяции опухолевых клеток<sup>1</sup>

KPP = колоректальный рак; мКРР = метастатический колоректальный рак; EGF = эпидермальный фактор роста; EGFR = рецептор эпидермального фактора роста; VEGF = фактор роста сосудистого эндотелия; МД = Механизм действия

# В каждой последующей линии обычно используемых вариантов химиотерапии мКРР происходит существенное снижение частоты ответа на терапию<sup>21,22</sup>

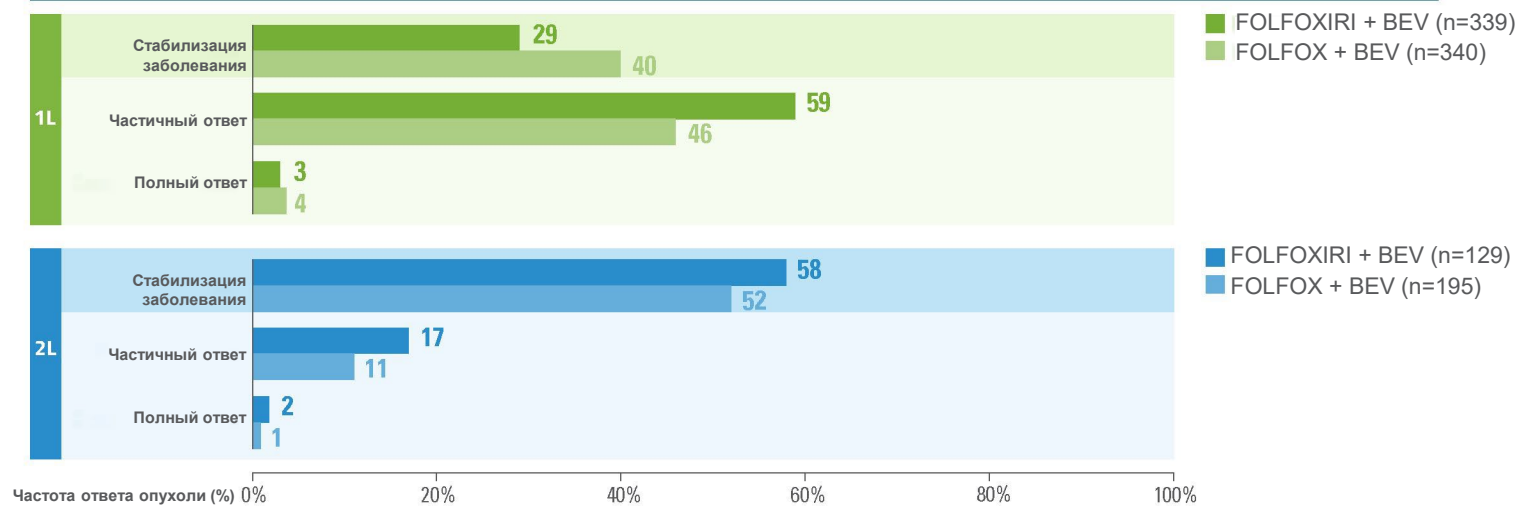
PP-STI-RU-0187-1

## GERCOR\*<sup>21</sup>



GERCOR – это рандомизированное исследование 3 фазы, в котором оценивали результаты проведения терапии в разном порядке (FOLFIRI-FOLFOX6 или FOLFOX6-FOLFIRI) в 1 и 2 линиях у ранее не получавших лечения пациентов (N=220). Второй период выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП2) был первичной конечной точкой. Выживаемость без прогрессирования заболевания, общая выживаемость (ОВ), частота ответа на терапию и безопасность были вторичными конечными точками.<sup>21</sup>

## TRIBE-2†<sup>22</sup>



TRIBE-2 – это рандомизированное исследование стратегии 3 фазы, в котором проводили оценку результатов 1 и 2 линий терапии в разном порядке (FOLFOX + BEV – FOLFIRI + BEV или FOLFOXIRI + BEV в обеих линиях терапии) (N=508). ВБП2 была первичной конечной точкой. Частота ответа на терапию в 1Л/2Л (по критериям оценки ответа на терапию при солидных опухолях [RECIST]), частота резекций, ОВ и профиль безопасности в 1Л/2Л были вторичными конечными точками.<sup>22</sup>

## По ходу лечения мКРР частота ответа на терапию снижалась

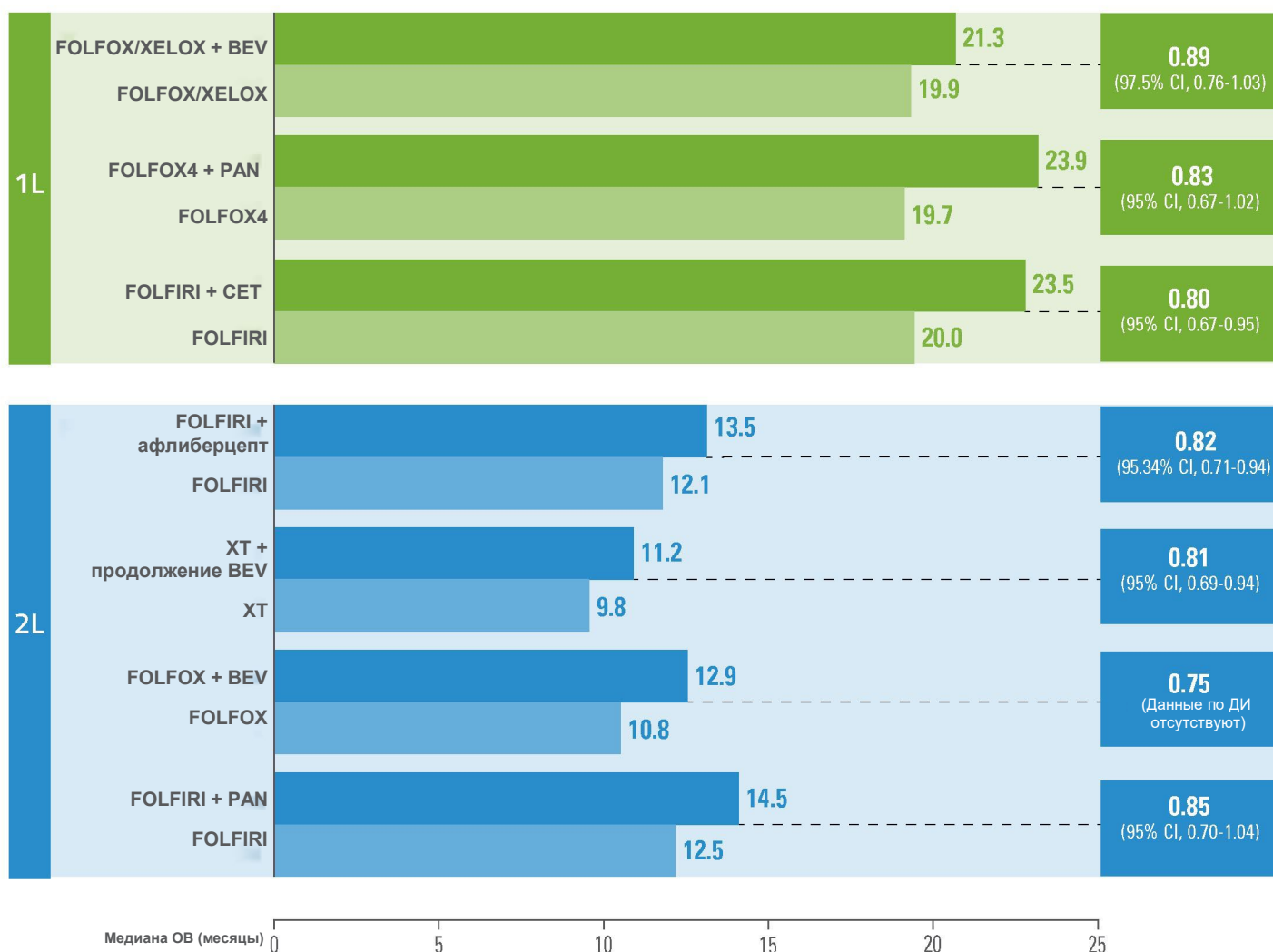
\* Группа А: частота общего ответа (ЧОО) составила 56% в 1 линии терапии по схеме FOLFIRI и 15% во 2 линии терапии по схеме FOLFOX6. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 14% пациентов после 1 линии терапии по схеме FOLFIRI и у 19% пациентов после 2 линии терапии по схеме FOLFOX6. Данные не были пригодны для оценки у 7% пациентов после 1 линии и у 19% после 2 линии. Группа В: ЧОО составила 54% в 1 линии терапии по схеме FOLFOX6 и 4% во 2 линии терапии по схеме FOLFIRI. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 13% пациентов после 1 линии терапии по схеме FOLFOX6 и у 51% пациентов после 2 линии терапии по схеме FOLFIRI. Данные не были пригодны для оценки у 7% пациентов после 1 линии и у 14% после 2 линии.<sup>21</sup>

† 1Л: Частота ответа на терапию составила 50% при лечении по схеме FOLFOX + BEV и 62% при лечении по схеме FOLFOXIRI + BEV. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 7% пациентов при лечении по схеме FOLFOX + BEV и у 4% при лечении по схеме FOLFOXIRI + BEV. Оценку данных не проводили у 3% пациентов при лечении по схеме FOLFOX + BEV и у 5% при лечении по схеме FOLFOXIRI + BEV. 2Л: Частота ответа на терапию составила 12% при лечении по схеме FOLFIRI + BEV и 19% при лечении по схеме FOLFOXIRI + BEV. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 30% пациентов при лечении по схеме FOLFIRI + BEV и у 14% при лечении по схеме FOLFOXIRI + BEV. Оценку данных не проводили у 6% пациентов при лечении по схеме FOLFIRI + BEV и у 9% при лечении по схеме FOLFOXIRI + BEV.<sup>22</sup>

С каждой последующей линией стандартной химиотерапии мКРР эффективность лечения пациента в отношении ОВ снижается<sup>23-29</sup>

Медиана ОВ при применении обычных схем терапии мКРР

Отношение рисков



Снижение ОВ связано с прогрессированием опухоли и с ее резистентностью к стандартным вариантам химиотерапии<sup>30</sup>

# Продолжительная химиотерапия может привести к накоплению нежелательных явлений (НЯ), например, миелосупрессии и нейротоксического действия, что может стать причиной снижения качества жизни (КЖ)

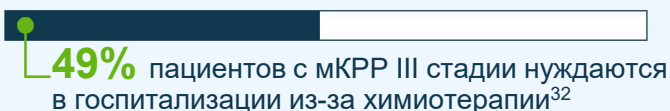
Индукцированная химиотерапией миелосупрессия возникает часто и может отрицательно сказаться на КЖ<sup>31</sup>



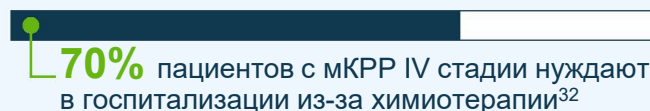
**89%** пациентов, которые ранее получали химиотерапию по поводу злокачественного новообразования (в том числе и мКРР), сообщили, что миелосупрессия умеренно или сильно повлияла на качество их жизни<sup>31</sup>

- У пациентов более младшего возраста (<50 лет) миелосупрессия сильнее всего повлияла на КЖ<sup>31</sup>

На поздних стадиях мКРР случаи госпитализации в связи с химиотерапией происходят часто<sup>32</sup>



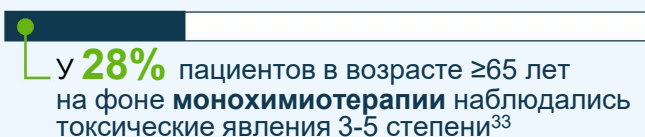
**49%** пациентов с мКРР III стадии нуждаются в госпитализации из-за химиотерапии<sup>32</sup>



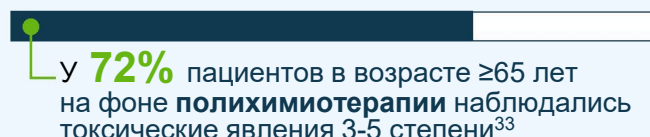
**70%** пациентов с мКРР IV стадии нуждаются в госпитализации из-за химиотерапии<sup>32</sup>

- Пациенты с мКРР в возрасте <50 лет входят в число тех, у кого вероятность госпитализации из-за химиотерапии самая высокая<sup>32</sup>

Токсическое действие химиотерапии у пациентов старшего возраста (≥65 лет) отмечается чаще и имеет более тяжелый характер<sup>33,34</sup>



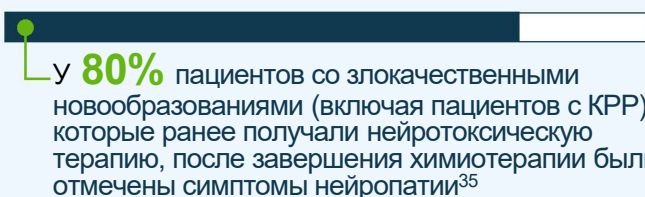
У **28%** пациентов в возрасте ≥65 лет на фоне **монохимиотерапии** наблюдались токсические явления 3-5 степени<sup>33</sup>



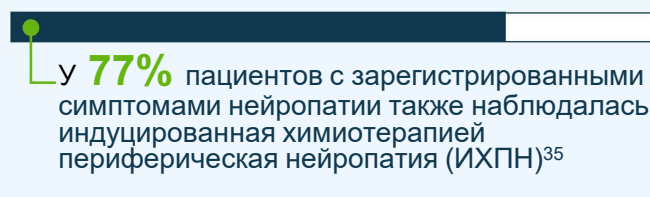
У **72%** пациентов в возрасте ≥65 лет на фоне **полихимиотерапии** наблюдались токсические явления 3-5 степени<sup>33</sup>

- Кроме того, в недавнем исследовании PANDA НЯ 3-4 степени возникали у получавших химиотерапию + анти-EGFR препараты пациентов старшего возраста (≥ 65 лет) с существенной частотой<sup>34</sup>

Нейропатия представляет собой часто возникающее на фоне химиотерапии токсическое явление, которое сопровождается снижением КЖ<sup>35</sup>



У **80%** пациентов со злокачественными новообразованиями (включая пациентов с КРР), которые ранее получали нейротоксическую терапию, после завершения химиотерапии были отмечены симптомы нейропатии<sup>35</sup>



У **77%** пациентов с зарегистрированными симптомами нейропатии также наблюдалась индуцированная химиотерапией периферическая нейропатия (ИХПН)<sup>35</sup>

- ИХПН отрицательно влияла на трудоспособность и КЖ этих пациентов:<sup>35</sup>  
– у 23% наблюдалось умеренное или тяжелое нарушение функции кистей рук, а у 28% наблюдались умеренные или тяжелые затруднения при ходьбе<sup>35</sup>

Независимо от возраста, связанные с химиотерапией миелосупрессорные или нейропатические НЯ могут носить тяжелый характер и отрицательно влиять на КЖ пациентов с мКРР

PP-STI-RU-0187-1

# Пациенты с мКРР должны получить максимально возможное количество препаратов в лечебной последовательности

В клинических рекомендациях NCCN и ESMO предложены такие варианты последовательности применения препаратов, которые предполагают проведение курса нехимиотерапевтического лечения в 3-4 линиях, уже после 2-х предшествующих линий с курсами химиотерапии<sup>36-38</sup>

Пример последовательности терапии на основе клинических рекомендаций NCCN и ESMO\*†



\*Это отдельные примеры из множества возможных алгоритмов лечения пациентов с мКРР, которые приведены в методических рекомендациях NCCN.

†Полный перечень вариантов лечения см. на сайте NCCN.org.

‡Только в том случае, когда установлено, что в опухолевых клетках имеются гены KRAS/NRAS/BRAF дикого типа.

§Монотерапия пембролизумабом

PP-STI-RU-0187-1

## Пациенты с мКРР должны получить максимально возможное количество препаратов в лечебной последовательности (продолж.)

### Использование препаратов с разными МД оптимизирует результаты лечения

- Несмотря на то, что существует множество стандартных подходов для определения последовательности применения препаратов при лечении мКРР, использование схем терапии с разными МД помогает эффективно воздействовать на пациентов всеми имеющимися средствами.<sup>1-4</sup>
- Такой подход к определению последовательности лечения способствует улучшению выживаемости при сохранении КЖ.<sup>42-44</sup>

### При том, что решения по тактике лечения определяются клиническим суждением и зависят от характеристик пациентов, некоторые индикаторы могут помочь определить, когда при мКРР следует сменить схему терапии

- Согласно критериям RECIST под прогрессирующим заболеванием понимают увеличение на суммы размеров имеющихся целевых патологических очагов на >20% и абсолютное увеличение размера опухоли на  $\geq 5$  мм, а под тяжелым прогрессированием понимают появление новых очагов.<sup>45</sup>

Определение правильного момента для перехода на не обладающие химиотерапевтическим действием препараты в 3-й линии терапии может улучшить результаты лечения пациентов с мКРР

## 3-я линии МКРР: доступные опции после предшествующей химиотерапии

Переход на препараты с другим МД после 2-х линий химиотерапии может способствовать оптимизации исходов лечения МКРР

- Стабилизация заболевания - достижимая цель при 3 й линии терапии МКРР<sup>21,22,50,51</sup>
- Связанные с проведением химиотерапии НЯ, такие как миелосупрессия и нейротоксическое действие, возникают часто, могут иметь тяжелый характер и отрицательно влияют на качество жизни пациентов с МКРР<sup>31,35</sup>

**Список литературы:** 1. Tonin G, Imperatori M, Vincenzi B, et al. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32(1):1-8. 2. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1209-1214. 3. Grothey A, Marshall JL, Seery TE. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016;14(3)(suppl 3):1-15. 4. Bekaii-Saab T, Kim R, Kim TW, et al. *Clin Colorectal Cancer.* 2019;18(1):e117-e119. 5. Kim H, Ahn TS, Kim CJ, et al. *Oncol Lett.* 2017;14(1):553-560. 6. Zhang JH, Wang LH, Li XJ, et al. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(20):8651-8656. 7. Huang L, Xu X, Hao Y. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(suppl 2):501-506. 8. Cannarile MA, Weisser M, Jacob W, et al. *J Immunother Cancer.* 2017;5(53):1-13. 9. Markowitz SD, Bertagnolli MM. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2449-2460. 10. Lee YC, Michael M, Zalberg JR. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(10):1307-1320. 11. Schimanski CC, Zimmermann T, Schmidtman I, et al. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(2):181-186. 12. Zhao Y, Adjei AA. *Oncologist.* 2015;20(6):660-673. 13. Takahashi M. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12(4):361-373. 14. Le Rolle AF, Klempner SJ, Garrett CR, et al. *Oncotarget.* 2015;6(30):28929-28937. 15. Moriarty A, O'Sullivan J, Kennedy J, et al. *Ther Adv Med Oncol.* 2016;8(4):276-293. 16. Graham DM, Coyle VM, Kennedy RD, Wilson RH. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2016;12:141-150. 17. Jang JH. *Oncogene.* 2005;24(5):945-948. 18. Al-Sohaily S, Blankin A, Leon R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. *J Gastroenterol Hep.* 2012;27(9):1423-1431. 19. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. *Science.* 2004;304(5670):554. 20. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. *Ann Oncol.* 2012;23(9):2313-2318. 21. Tourmigand C, Andre T, Achille E, et al. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-237. 22. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Presented at: 2019 ASCO Annual Meeting; May 31-June 4, 2019; Chicago, IL. 23. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-2019. 24. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, et al. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-4705. 25. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2011-2019. 26. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-3506. 27. Arnold D, Andre T, Bennouna J, et al. Presented at: 2012 ASCO Annual Meeting; June 1-5, 2012; Chicago, IL. Abstract CRA3503. 28. Giantonio B, Catalano P, Meropol NJ, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539-1544. 29. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4706-4713. 30. Van der Jeught K, Xu HC, Li YJ, Lu XB, Ji G. *World J Gastroenterol.* 2018;24(34):3834-3848. 31. Epstein RS, Aapro MS, Basu Roy UK, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(15) (suppl):e19299. 32. Falconi A, Fishman E, Barron J, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(15)(suppl):e16090. 33. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:3457-3465. 34. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(15)(suppl):4002. 35. Battaglini E, Goldstein D, Park S. *J Clin Oncol.* 2020;38(15)(suppl):e24080. 36. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-1422. 37. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Colon Cancer. V.4.2020. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. Accessed June 15, 2020. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. 38. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Rectal Cancer V.6.2020. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. Accessed June 25, 2020. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. 39. Referenced with permission from the National Comprehensive Cancer Network, Inc. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. Accessed June 29, 2020. Для ознакомления с самой последней и полной версией руководства перейдите на сайт NCCN.org. NCCN не дает никаких гарантий относительно их содержания, использования или применения и снимает с себя любую ответственность за их применение или использование каким-либо образом. 40. Helwick C. *The ASCO Post.* <https://ascopost.com/issues/may-25-2020/treating-colorectal-cancer-in-the-time-of-covid-19/>. Published May 25, 2020. Accessed August 27, 2020. 41. Vecchione L, Stintzing S, Pentheroudakis G, Douillard JY, Lordick F. *ESMO Open.* 2020;5(suppl 3):e000826. 42. Fortunato C. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2020;18(10)(suppl 16):3-5. 43. Unsel M, Drimmel M, Siebenhüner A, et al. *Clin Colorectal Can.* 2018;17(4):274-279. 44. Kawakami T, Masuishi T, Kawamoto Y, et al. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl 5):v222. 45. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. *Mol Clin Oncol.* 2019;10(2):285-292. 46. Tsai HL, Chang YT, Chu KS, et al. *Int J Bio Markers.* 2008;23(4):244-248. 47. Bonnetain F, Borg C, Adams RR, et al. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2077-2085. 48. Vogel A, Hofheinz RD, Kubicka S, Arnold D. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:54-60. 49. Moffitt Cancer Center website. <https://moffitt.org/cancers/colon-cancer/faqs/where-does-metastatic-colon-cancer-spread-to/>. Accessed August 25, 2020. 50. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; on behalf of the CORRECT Study Group. *Lancet.* 2013;381(9863):303-312. 51. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al; on behalf of the IMblaze370 Investigators. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):849-861.