

# Лекарственная терапия диссеминированного колоректального рака

Подготовила студентка 5 курса лечебного  
факультета Первого МГМУ им. И.М.  
Сеченова

Крутелёва Светлана Юрьевна

Научный руководитель:

к.м.н. Синельников Игорь Евгеньевич

# Эпидемиология

- В 2012 году было зарегистрировано около 447000 новых случаев КРР в Европе, а также он послужил причиной 215000 смертельных исходов.
  - Пик заболеваемости приходится на возраст 60-65 лет.
  - По России в 2012 году:
    - рак ободочной кишки 23,91 на 100000 населения
    - рак прямой кишки 18,38 на 100000 населения
- Среднегодовой прирост: -рак ободочной кишки 2,28%  
-рак прямой кишки 1,66%
- Смертность на 100000: -рак ободочной кишки 11,8  
- рак прямой кишки 15,27

Наибольший уровень заболеваемости зафиксирован среди экономически обеспеченных групп населения

# Классификация TNM

- **Первичная опухоль (T):**
  - Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
  - T0 — признаки первичной опухоли отсутствуют;
  - Tis — карцинома in situ; представляет собой интраэпителиальный рак или рак с инвазией в собственную пластинку;
  - T1 — опухоль инфильтрирует подслизистый слой;
  - T2 — опухоль инфильтрирует собственную мышечную оболочку;
  - T3 — опухоль инфильтрирует субсерозный слой или паракишечную или параректальную клетчатку, не покрытую брюшиной;
  - T4 — опухоль распространяется на соседние органы или структуры и/или прорастает висцеральную брюшину
    - T4a – опухоль прорастает висцеральную брюшину
    - T4b – опухоль непосредственно прорастает другие органы и/или структуры

## Регионарные ЛУ (N):

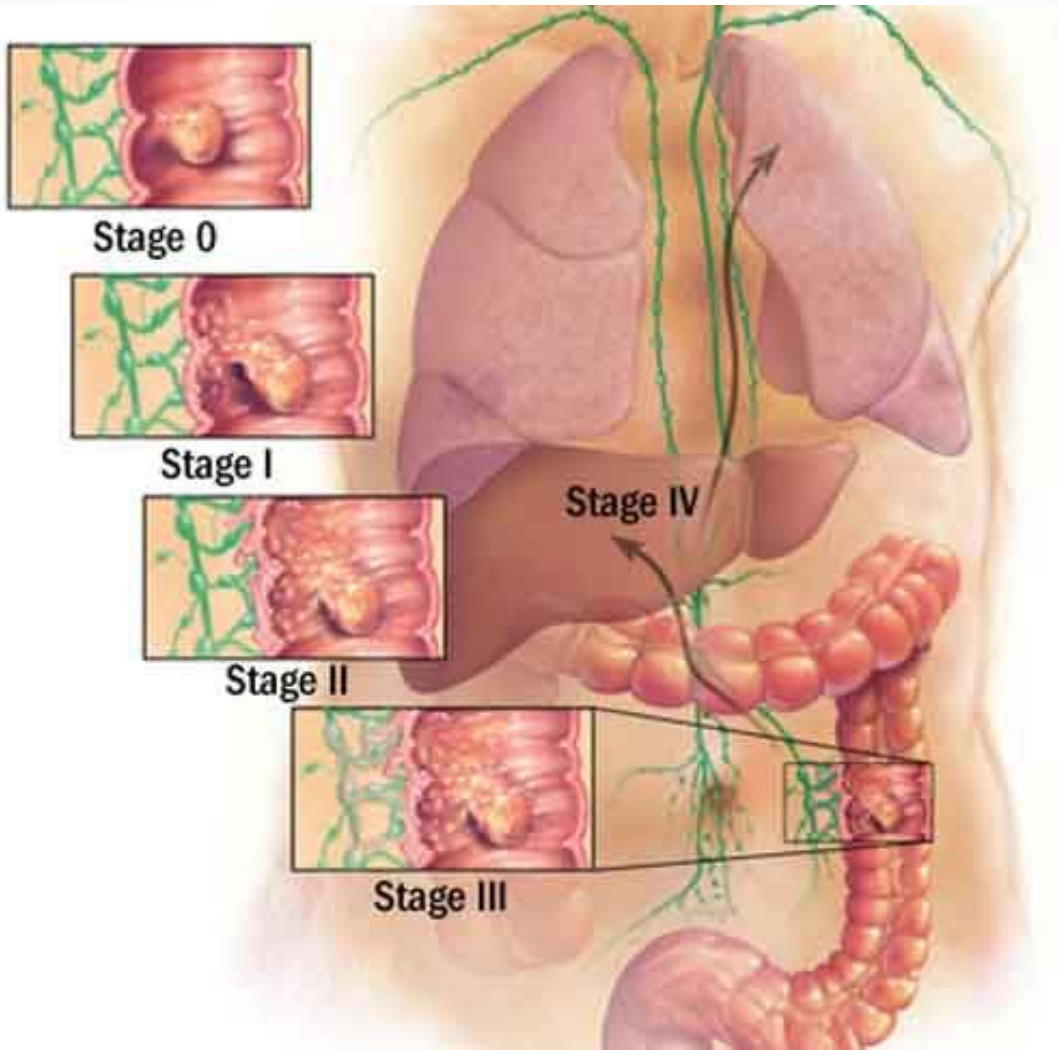
- — Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ;
- — N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных ЛУ;
- — N1 — метастатическое поражение от 1 до 3 регионарных ЛУ;
  - N1a – в одном ЛУ
  - N1b – в 2-3 ЛУ
  - N1c – опухолевые отсеки в субсерозном слое без наличия поражения ЛУ
- — N2 — метастазы определяются в 4 и более регионарных ЛУ.

## • **Отдаленные метастазы (M):**

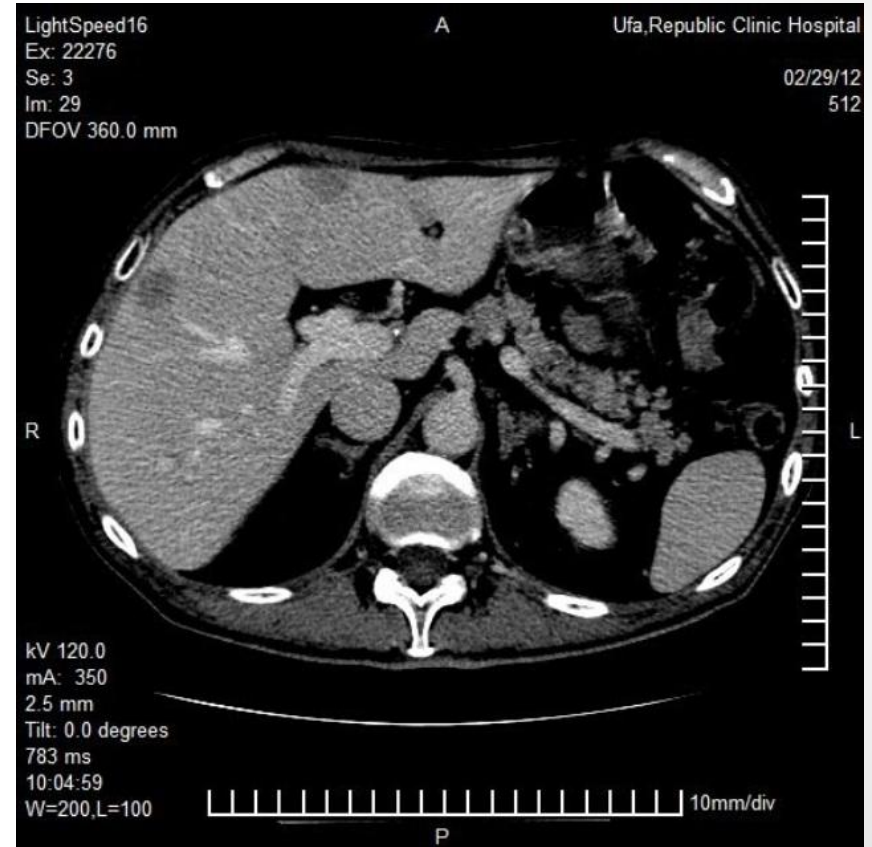
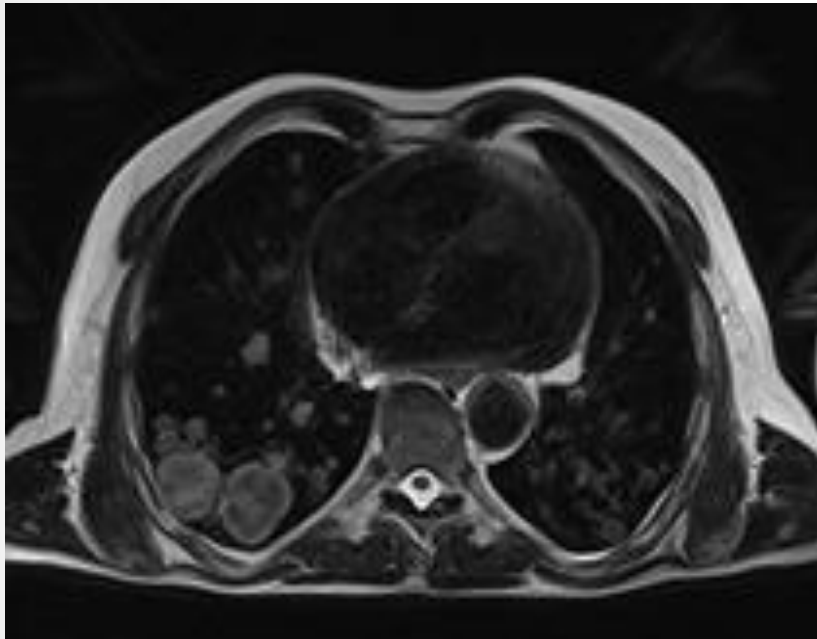
- — Mx — недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов;
- — M0 — отдаленные метастазы отсутствуют;
- — M1 — отдаленные метастазы.

# Группировка по стадиям

- Стадия 0
  - TisN0M0
- Стадия I
  - T1N0M0
  - T2N0M0
- Стадия IIA
  - T3N0M0
- Стадия IIB
  - T4aN0M0
- Стадия IIC
  - T4bN0M0
- Стадия IIIA
  - T1N1M0
  - T2N1M0
  - T1N2aM0
- Стадия IIIB
  - T3N1M0
  - T4aN1M0
- Стадия IIC
  - T2N2aM0
  - T3N2aM0
  - T1N2bM0
  - T2N2bM0
- Стадия IIIC
  - T4aN2aM0
  - T3N2bM0
  - T4aN2bM0
  - T4bN1M0
  - T4bN2M0
- Стадия IV
  - Любая T, любая N, M1
- Стадия IVa
  - Любая T, любая N, M1a
- Стадия IVb
  - Любая T, любая N, M1b



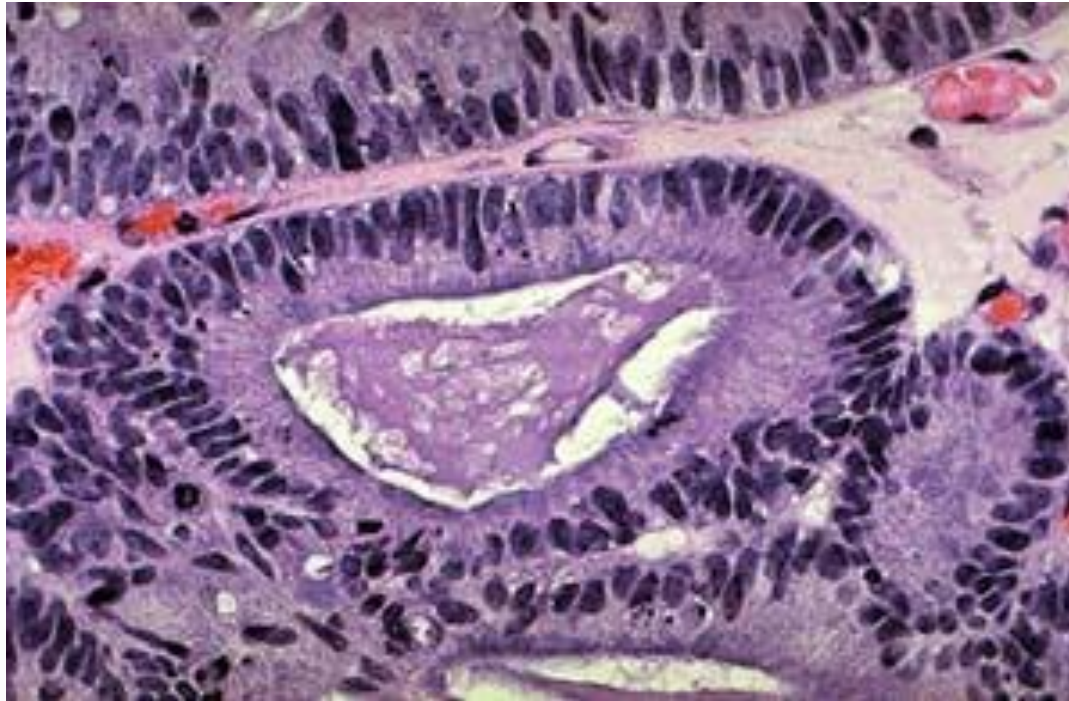
# Метастазы колоректального рака в легкие и печень



# Наиболее частые гистологические варианты

- Аденокарцинома – 75-80%
- Слизистая аденокарцинома – 10-12%
- Перстневидно-клеточный рак - 3-4%
- Плоскоклеточный рак - 2 %

# Аденокарцинома толстого кишечника



Аденокарцинома толстой кишки: стесненные клетки эпителия неопластической железы с гиперхроматизмом и плеоморфизмом ядер



# Необходимый минимум обследования

- анамнез и физикальный осмотр;
- тотальная колоноскопия с биопсией;
- гистологическое и/или цитологическое исследование биопсийного материала (план лечения не должен составляться до получения данных биопсии);
- УЗИ органов брюшной полости либо КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием \*;
- рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки \*;
- развернутый клинический и биохимический анализы крови;
- ЭКГ;
- онкомаркеры РЭА, СА 19.9;
- оценка нутритивного статуса;
- анализ биоптата опухоли на мутацию **RAS** (экзоны 2, 3, 4 генов KRAS и NRAS)
- BRAF, если диагностированы отдаленные метастазы аденокарциномы.

- Консенсус ESMO (2014 г) в зависимости от распространенности процесса выделяет четыре группы пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Группа	Описание группы	Цель лечения	Вид лечения
0	Изолированные резектабельные (R0) метастазы в печень и / или легкие.	Выздоровление, снижение риска рецидива	Выполнение операции с последующей химиотерапией FOLFOX / XELOX. Возможно проведение периоперационной ПХТ по схеме FOLFOX / XELOX.
1	Потенциально резектабельные метастазы в печень или легкие в случае эффекта от химиотерапии. Пациент подходит для интенсивной ХТ.	Максимальное уменьшение опухоли и выполнение R0 / 1-резекции. Выздоровление.	Наиболее эффективные режимы ХТ.
2	Нерезектабельные метастазы. Быстрое прогрессирование, симптомное течение. Может перенести интенсивное лечение.	Максимальное уменьшение размеров опухоли, контроль прогрессии заболевания.	Комбинированные режимы ХТ (двойные или тройные комбинации).
3	Нерезектабельные метастазы, нет значимых симптомов или имеется сопутствующая патология, препятствующая интенсивному лечению.	Контроль прогрессии заболевания, сохранение качества жизни (минимальная токсичность)	Наименее токсичные схемы лечения. Возможно начало с монотерапии или с двойных комбинаций с низкой токсичностью.

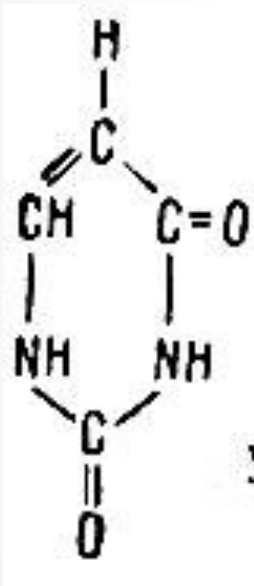
# Моноterapia

Клиники Мейо	ЛВ 20 мг / м <sup>2</sup> в / в струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг / м <sup>2</sup> , 1-й – 5-й дни. Начало очередного курса на 29-й день.
Режим de Gramont	ЛВ 400 мг / м <sup>2</sup> в / в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг / м <sup>2</sup> и с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400-3000 мг / м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.
Капецитабин	2500 мг / м <sup>2</sup> в сутки внутрь 1-й – 14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день

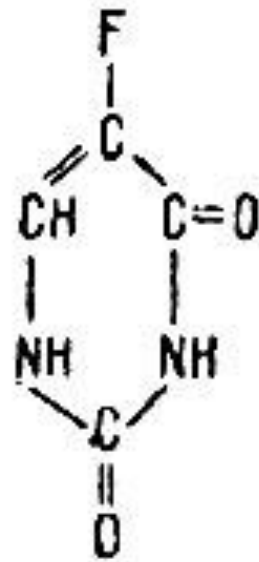
# Схемы химиотерапии

FOLFIRI	Иринотекан 180 мг / м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг / м <sup>2</sup> в / в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг / м <sup>2</sup> в / в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг / м <sup>2</sup> (по 1200 мг / м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день.
Модифицированный FOLFOX 6	Оксалиплатин 85 мг / м <sup>2</sup> , 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ400 мг / м <sup>2</sup> в / в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг / м <sup>2</sup> в / в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг / м <sup>2</sup> (1200 мг / м <sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день.
XELOX	Оксалиплатин 130 мг / м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг / м <sup>2</sup> / сутки 1-й – 14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день.
XELIRI	Иринотекан 200 мг / м <sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 1600-1800 мг / м <sup>2</sup> / сутки в 1-й – 14-й дни. Начало очередного курса на 22-й день.
FOLFOXIRI	Иринотекан 165 мг / м <sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг / м <sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 400 мг / м <sup>2</sup> в / в в течение 2 часов с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ 3200 мг / м <sup>2</sup> . Начало очередного курса на 15-й день.

- Активное вещество препарата **5-фторурацил** антиметаболит урацила – флуороурацил. Механизм действия заключается в конкурентной блокаде энзима тимидилатсинтетазы, что ведет к изменению структуры РНК и подавлению деления патологических опухолевых клеток.

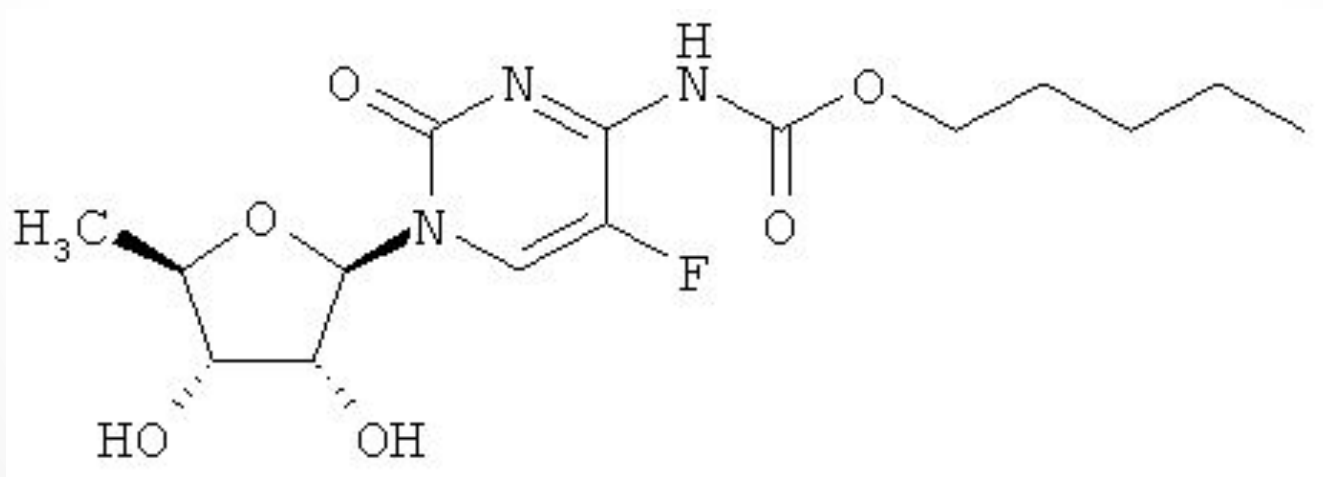


урацил

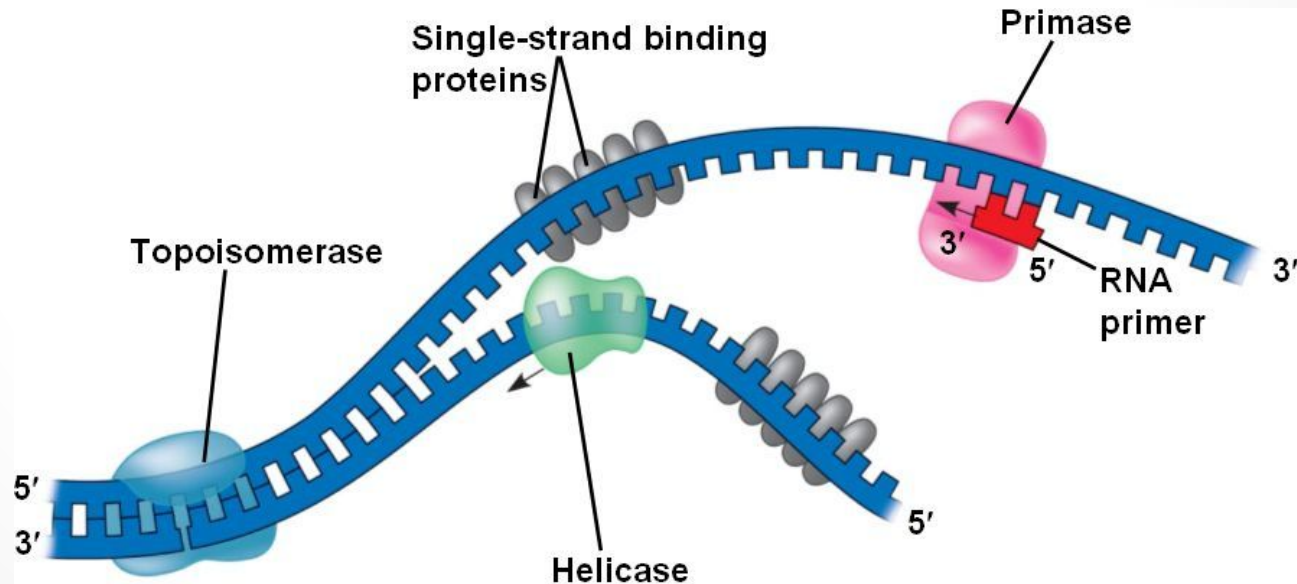


5-фторурацил  
(антиметаболит)

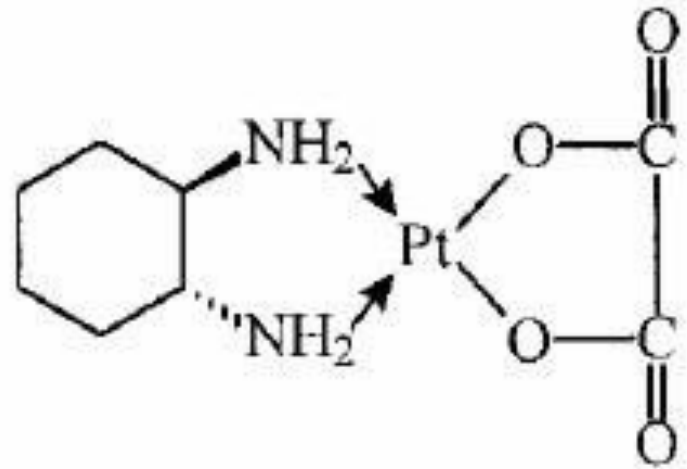
- Капецитабин сам по себе не обладает цитостатической активностью, но в тканях опухоли при взаимодействии с ферментом тимидинфосфорилазой превращается в активный 5-фторурацил.



- Иринотекан связывается с комплексом топоизомеразы I-ДНК и предотвращает повторное сшивание нитей ДНК. Полагают, что цитотоксичность иринотекана обусловлена повреждением удвоенной нити ДНК, образующейся в процессе её синтеза.



- Оксалиплатин создает реактивные комплексы платины, которые создают межтяжевые и внутритяжевые сшивки в молекуле ДНК и, таким образом, угнетают синтез ДНК.





- Результаты исследования III фазы по сравнению эффективности режимов FOLFIRI и FOLFOX6 в ХТ первой и второй линий диссеминированного КРР

Режим	n	ОЭ (%)	МВДП (мес.)	МВ (мес.)	2 линии (Количество больных, %)	ОЭ 2 линии
FOLFIRI	109	56	8,5	21,5	FOLFOX6 получили 74% больных МВДП = 4,2 мес. (p = 0,003)	15% (p = 0,05)
FOLFOX6	111	54	8,0	20,6 (p = 0,99)	FOLFIRI получили 62% больных МВДП = 2,5 мес.	4%

\* n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования;  
МВ – медиана выживаемости.

FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + ЛВ 200 мг/м<sup>2</sup> x 2 часа в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с последующей инфузией 5-ФУ 2600–3000 мг/м<sup>2</sup> x 46 часов / каждые 2 недели.

FOLFOX6: оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> x 2 часа в 1-й день + 5-ФУ/ЛВ, как в режиме FOLFIRI.

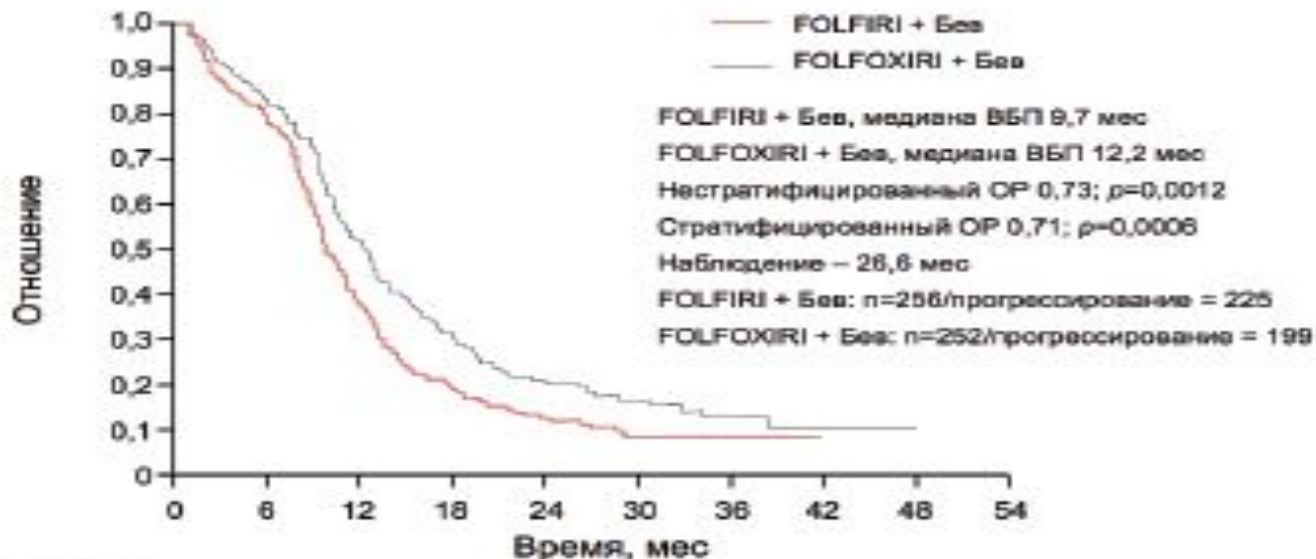
Гастроинтестинальные побочные эффекты III и IV степени тяжести (тошнота, рвота, мукозит) и алопеция встречались значительно чаще в группе FOLFIRI, в то время как нейтропения и нейропатия — в группе FOLFOX.

- Трехкомпонентная схема FOLFOXIRI

**Рис. 2. FOLFOXIRI + бевацизумаб vs FOLFIRI + бевацизумаб в терапии 1-й линии мКРР.**

TRIBE (III фаза): 1-я линия ХТ Бев + FOLFIRI или FOLFOXIRI: ВБП

После 6 мес лечения – переход на поддерживающую терапию Бев + 5-фторурацил



Число пациентов, n

FOLFIRI + Бев	256	198	93	42	22	10	3	0	0	0
FOLFOXIRI + Бев	252	203	125	64	27	15	8	3	1	0

Loiret's F, et al. ASCO GI 2013. Abstract 335.

Примечание. Бев – бевацизумаб.

Выигрыш в эффективности сопровождается увеличением частоты побочных явлений: так периферическая полинейропатия регистрировалась у 0% группы FOLFIRI и 19% FOLFOXIRI, нейтропения 3-4 степени в 28% и 50% случаев соответственно

# Капецитабин+оксалиплатин

Исследование / авторы	Режим	n	ОЭ (%)	МВБП (мес.)	МОВ (мес.)	Основная токсичность ≥ 3 степени
FOCA Martoni A.A. и соавт. [26]	XELOX	62	43	9	нет данных	XELOX: ниже частота диарей (8% против 13%) и стоматитов (13% против 29%)
	pviFOX	56	48	7	нет данных	
US TREE-1 Hochster H.S. и соавт. [27]	XELOX	48	27	5,9	17,2	XELOX: ниже частота диарей (15%), но выше – дегидратации (27%)
	bFOL	50	20	6,9	17,9	
	mFOLFOX	49	41	8,7	17,6	
Германское Porschen R. и соавт. [28]	CAPOX	241	48	7,1	16,8	CAPOX: выше частота кожной токсичности (10% против 4%)
	FUFOX	233	54	8,0	18,8	
Испанское Diaz-Rubio E. [29]	XELOX	171	37	8,9	18,1	XELOX: ниже частота диарей (14% против 24%)
	FUOX	171	46	9,5	20,8	
Французское Ducoux M. [30]	XELOX	156	42	9,3	19,9	XELOX: *ниже частота нейтропении (5% против 47%), фебрильной нейтропении (0% против 6%) и нейропатии (11% против 25%)
	FOLFOX6	150	46	9,7	18,4	
NO16966 Cassidy J. и соавт. [31]	XELOX	317	46	8,0	19,8	XELOX: ниже частота нейтропении (7% против 43%), но выше диарея (20% против 11%) и ЛПС (96% против 1%)
	FOLFOX4	317	49	8,6	19,6	
COFFEE Comella P. и соавт. [32]	OXXEL	158	34	6,2	16,0	OXXEL: ниже частота нейтропении (10% против 27%), фебрильной нейтропении (6% против 13%), выше – желудочных симптомов (8% против 3%) и диарей (13% против 8%)
	OXAFAFU	164	33	6,3	17,1	

\* bFOL – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup>, 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, каждые 2 недели;

FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> x 22 часа в 1-й и 2-й дни, каждые 2 недели;

FOLFOX6 – оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 2400 мг/м<sup>2</sup> x 46 часов, каждые 2 недели;

FUFOX – 5-ФУ 2000 мг/м<sup>2</sup> x 24 часа, лейковорин 500 мг/м<sup>2</sup> и оксалиплатин 50 мг/м<sup>2</sup> x 2 часа;

FUOX – 5-ФУ 2250 мг/м<sup>2</sup> x 48 часов еженедельно, оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> x 2 часа каждые 2 недели;

mFOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 350 мг/м<sup>2</sup>, 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 2400 мг/м<sup>2</sup> x 48 часов, каждые 2 недели;

OXAFAFU – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 250 мг/м<sup>2</sup> x 2 часа и 5-ФУ 850 мг/м<sup>2</sup> струйно во 2-й день, каждые 2 недели;

OXXEL – оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и капецитабин (Кселода) по 2000 мг/м<sup>2</sup>/день с 1-го по 11-й дни, каждые 2 недели;

pviFOX – оксалиплатин на фоне постоянной инфузии 5-ФУ;

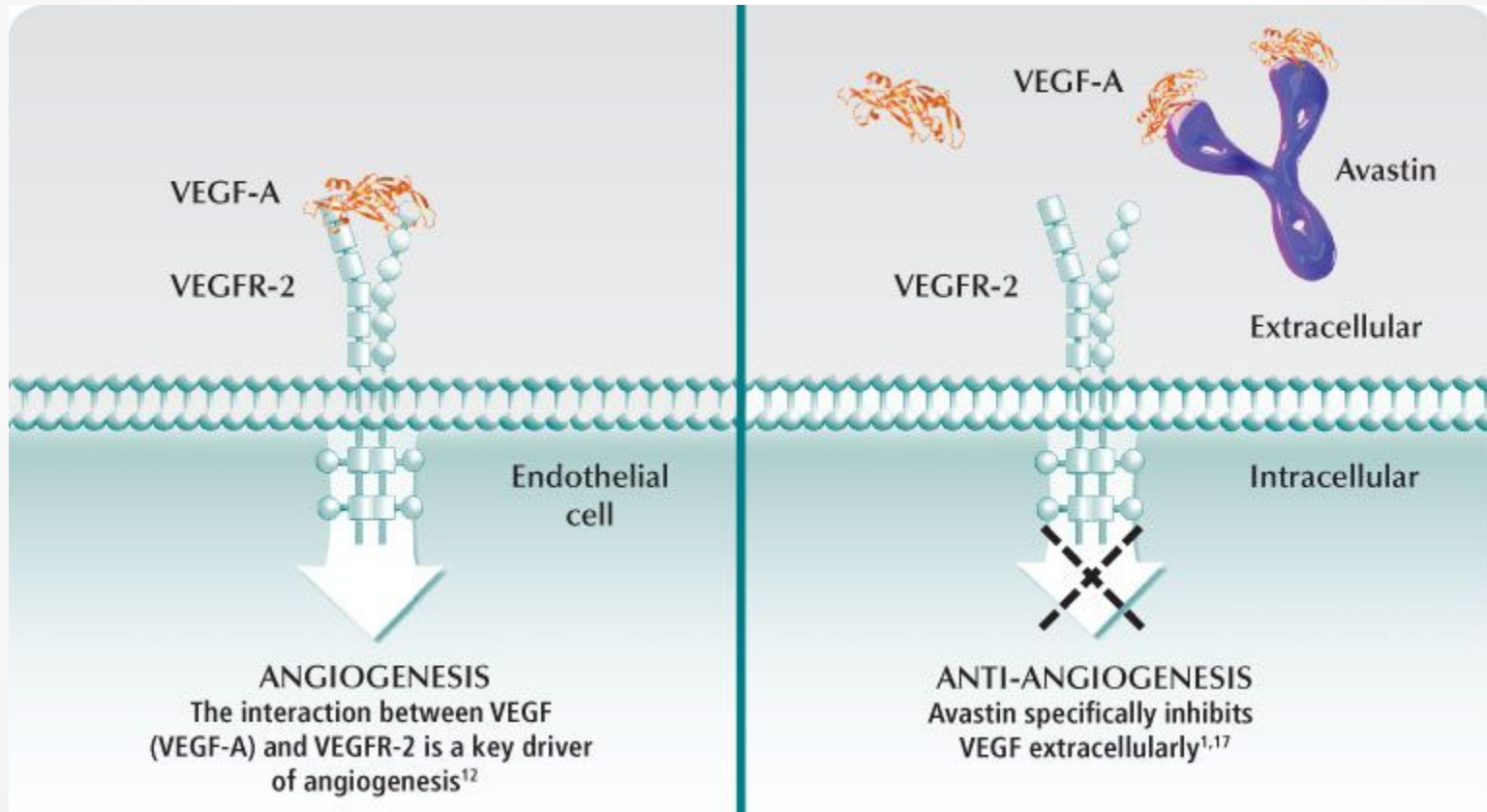
ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

- **Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)** 22 сентября одобрило новый пероральный препарат Лонсурф (Lonsurf), сочетающий в себе два лечебных вещества – трифлуридин/ trifluridine и типирацил/ tipiracil, для лечения колоректального рака на поздней стадии, устойчивого к другим видам терапии.
- Выживаемость пациентов, принимавшие Лонсурф, составила в среднем 7.1 месяцев, а пациентов, принимавших плацебо, – 5.3 месяцев. Среднее время до прогрессирования заболевания в экспериментальной группе составило 2 месяца, а в контрольной группе (с плацебо) – 1,7 месяцев.
- Наиболее распространенными побочными эффектами являлись: анемия, уменьшение количества белых кровяных телец, борющихся с инфекциями (нейтропения), снижение уровня тромбоцитов (тромбоцитопения), чувство физической слабости, хроническая усталость, тошнота, снижение аппетита, диарея, рвота, боль в желудке и жар.

# Таргетная терапия

- Бевацизумаб
- Афлиберцепт
- Цетуксимаб
- Панитумумаб
- Регорафениб

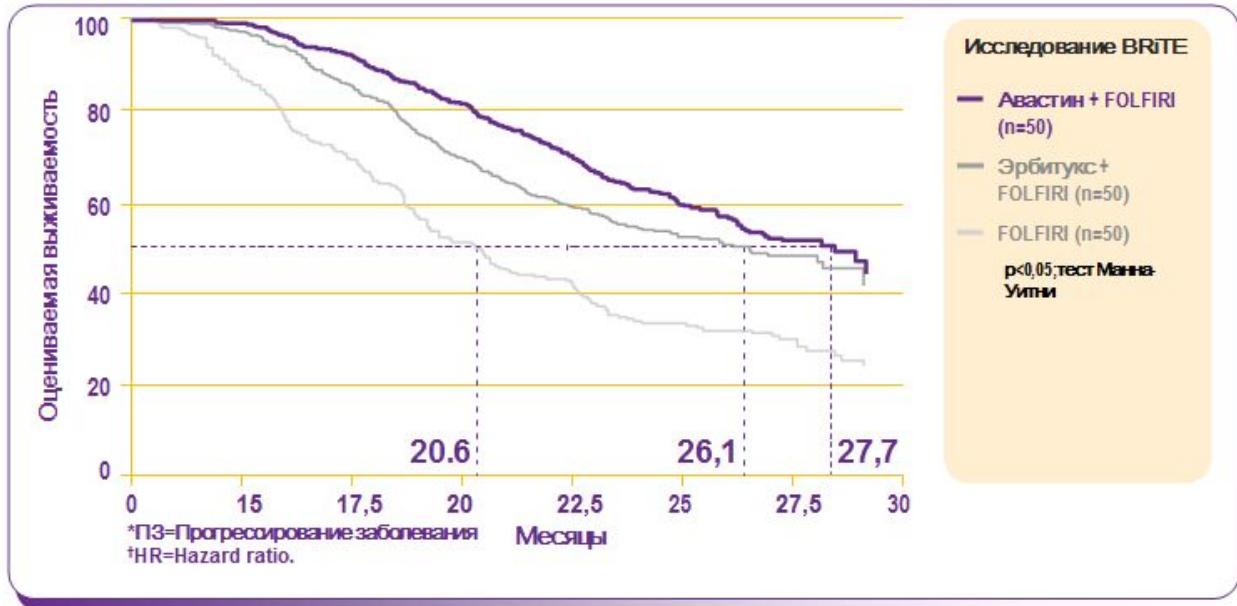
- Бевацизумаб



Исследование	Режим	Количество больных, %	МВБП, мес.	МОВ, мес.	Частота оперативных вмешательств, %			
					все больные		метастазы только в печени	
					метастазэктомия	R0	метастазэктомия	R0
BEAT (Европа), n = 1914 [9, 10]	БВ + FOLFIRI	26	11,6	23,7	6,5	5,1	14,3	11,7
	БВ + FOLFOX	29	11,3	25,9	10,4	8,0	20,3	15,4
	БВ + XELOX	18	10,8	23,0				
	БВ + монотерапия фторпиримидинами	16	8,6	14,0				
BRiTE (США), n = 1953 [11]	БВ + ХТ		10,8	22,7	7,6	6	15,2	12,1
	БВ + ХТ		10,0	25,1				
	<b>Лечение после прогрессирования болезни</b>							
	не проводилось			12,6				
	ХТ			19,9				
	ХТ + БВ			31,8				

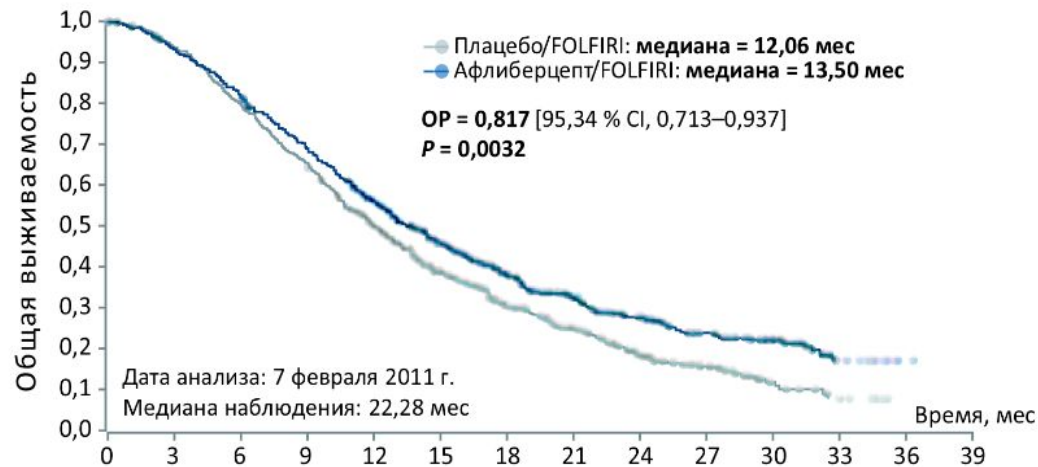
FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели; XELOX – капецитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> × 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели; FOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.



# Афлиберцепт

- В отличие от бевацизумаба, новый препарат афлиберцепт служит «ловушкой» для нескольких ростовых факторов – всех изоформ VEGF (А и В), а также плацентарного фактора роста (placenta growth factor, PlGF).



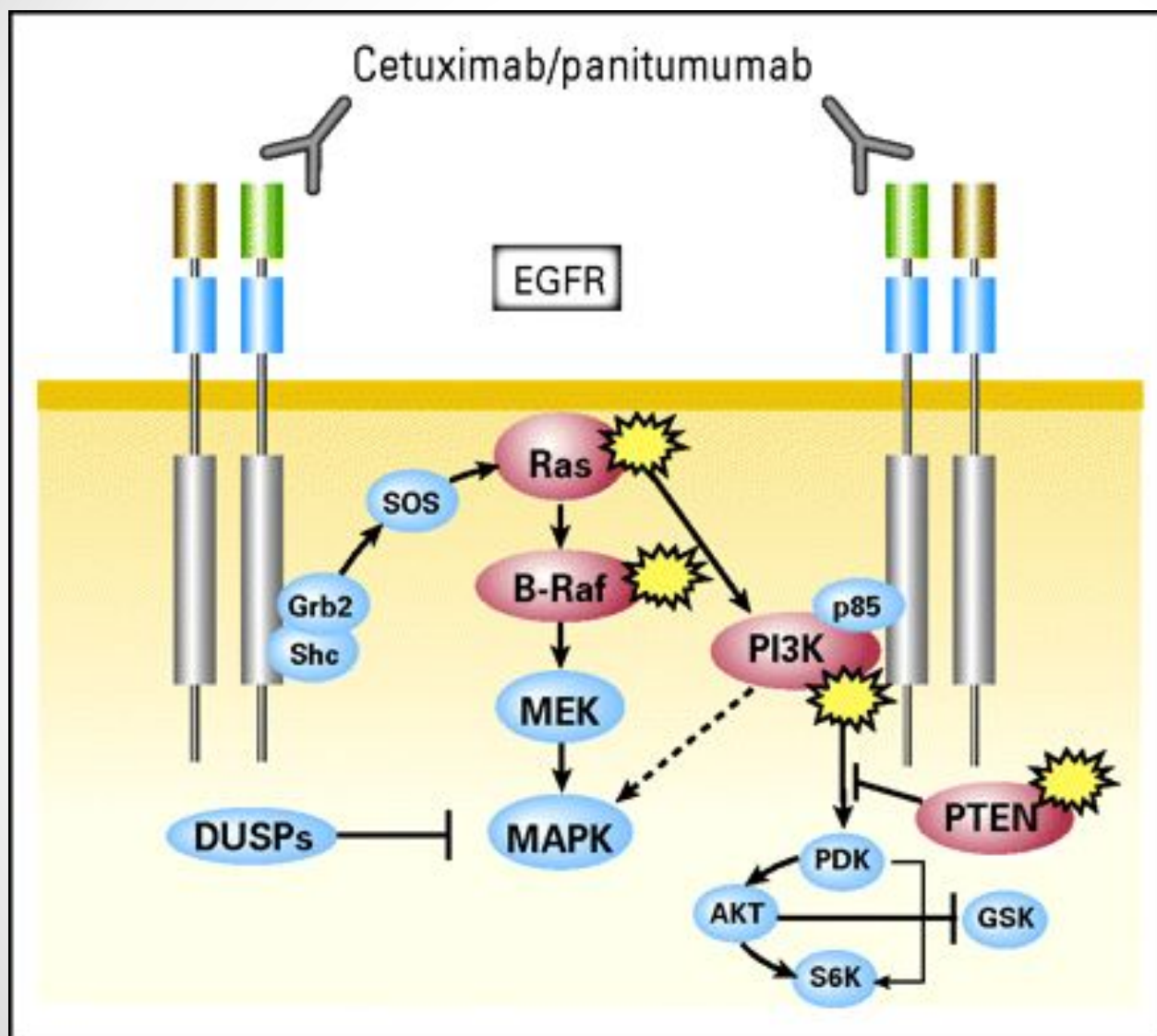
Число больных с риском прогрессирования	614	573	485	401	286	193	131	87	51	31	14
	612	566	498	416	311	216	148	104	75	49	33
Вероятность выживания, %			79,1		50,3		30,9		18,7		12,0
			81,9		56,1		38,5		28,0		22,3

Van Cutsem et al. Ann Oncol 2011;22 (suppl 5):abstr 0-0024.

Рис. 1. VELOUR: Общая выживаемость (ОВ), ITT-популяция

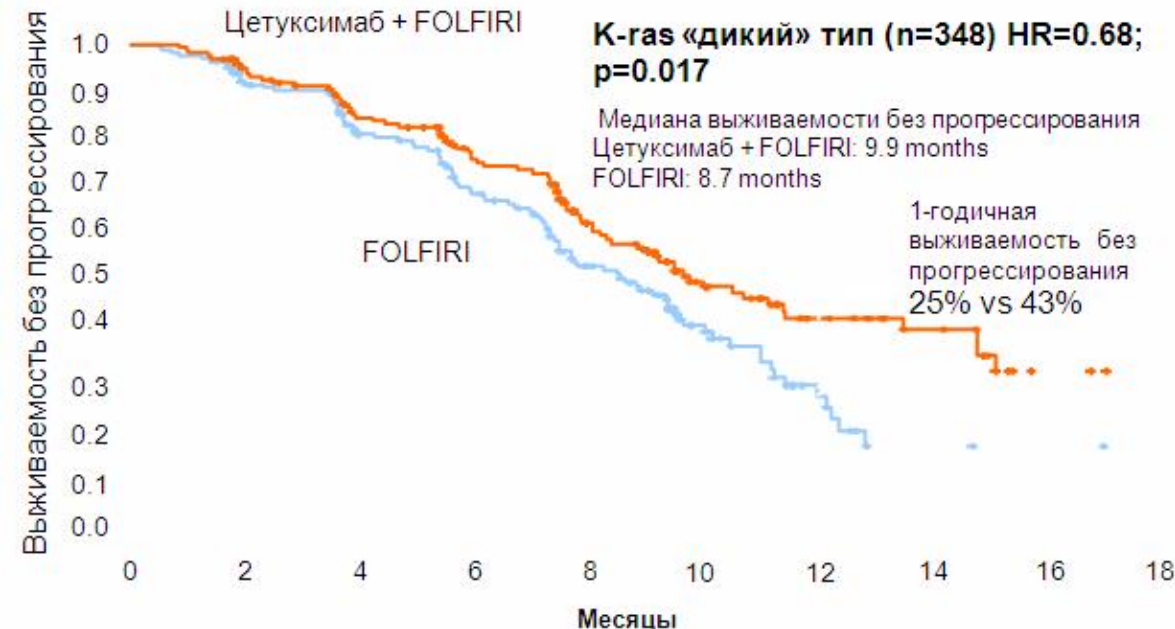


# Анти-EGFR-антитела



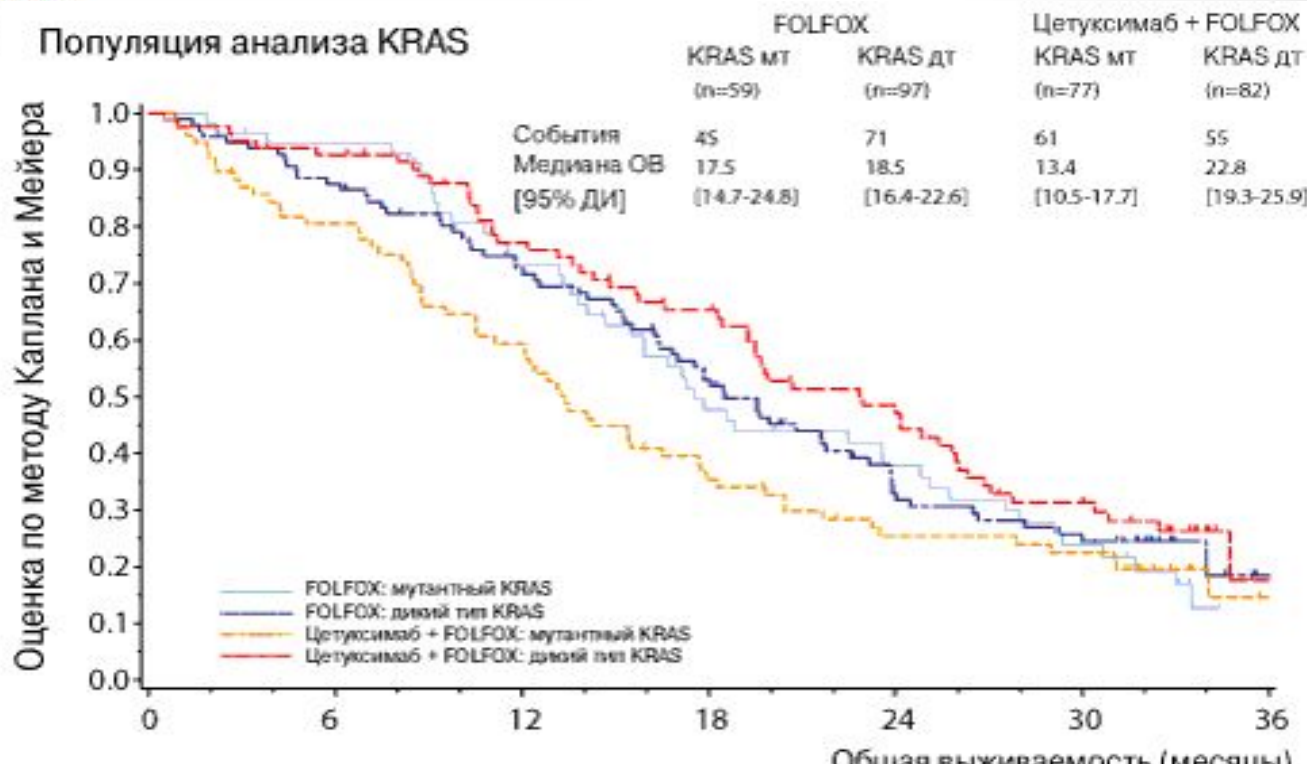
В случае отсутствия мутации генов семейства RAS (KRAS и NRAS) целесообразно добавление к режимам химиотерапии FOLFIRI или FOLFOX (но не XELOX или FLOX) анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаб или панитумумаб).

# CRYSTAL



Месяцы

## Е Популяция анализа KRAS



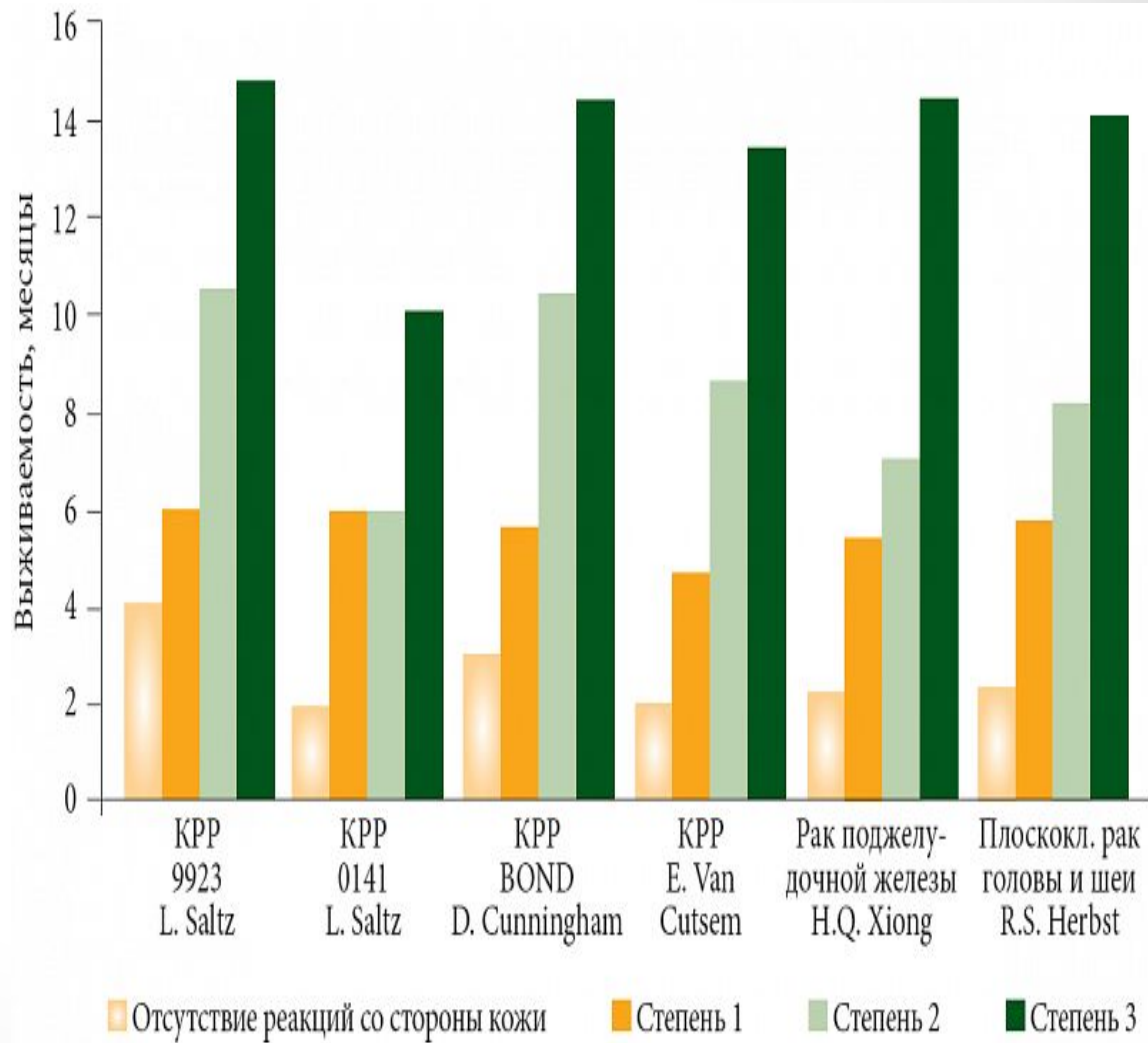
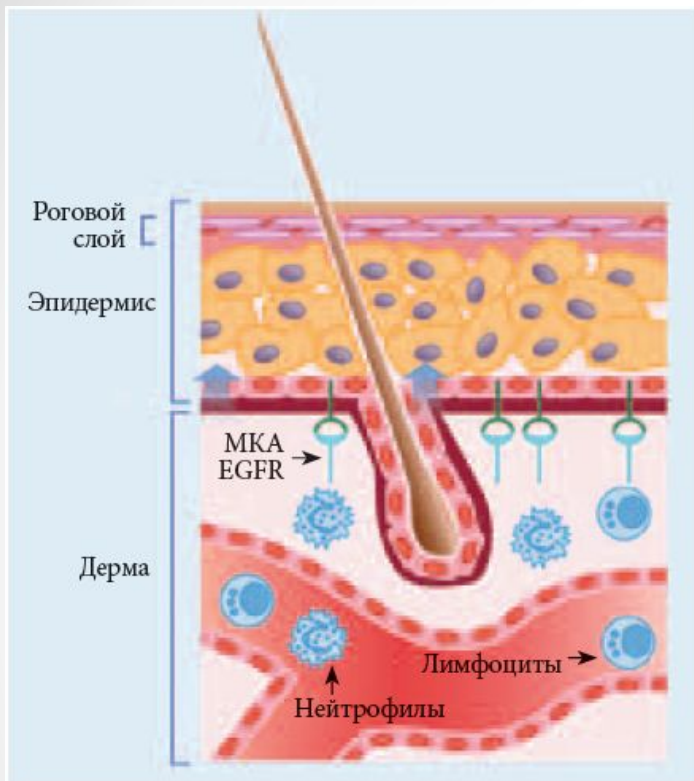
# OPUS

Параметр	CRYSTAL [16]				OPUS [17]			
	KRAS дикий		KRAS мутированный		KRAS дикий		KRAS мутированный	
	Ц + FLFR (n = 316)	FLFR (n = 350)	Ц + FLFR (n = 214)	FLFR (n = 183)	Ц + FLFX (n = 82)	FLFX (n = 97)	Ц + FLF (n = 77)	FLFX (n = 59)
ОЭ, %	57,3	39,7	31,3	36,1	57	34	34	53
OR* (95% ДИ)	2,07 (1,52–2,83)		0,82 (0,54–1,24)		2,55 (1,38–4,72)		0,46 (0,23–0,92)	
p	< 0,0001		0,3475		0,0027		0,0290	
МВВП, мес.	9,9	8,4	7,4	7,7	8,3	7,2	5,5	8,6
HR (95% ДИ)	0,70 (0,56–0,87)		1,17 (0,89–1,54)		0,57 (0,38–0,86)		1,72 (1,10–2,68)	
p	0,0012		0,2661		0,0064		0,0153	
МОВ, мес.	23,5	20,0	16,2	16,7	22,8	18,5	13,4	17,5
HR (95% ДИ)	0,8 (0,67–0,95)		1,04 (0,83–1,28)		0,85 (0,60–1,22)		1,29 (0,87–1,91)	
p	0,0094		0,85		0,39		0,20	
<b>Изолированное метастатическое поражение печени</b>								
ОЭ, %	77,1	50						
p	0,023							
МВВП, мес.	14,6	9,5						
p	0,437							

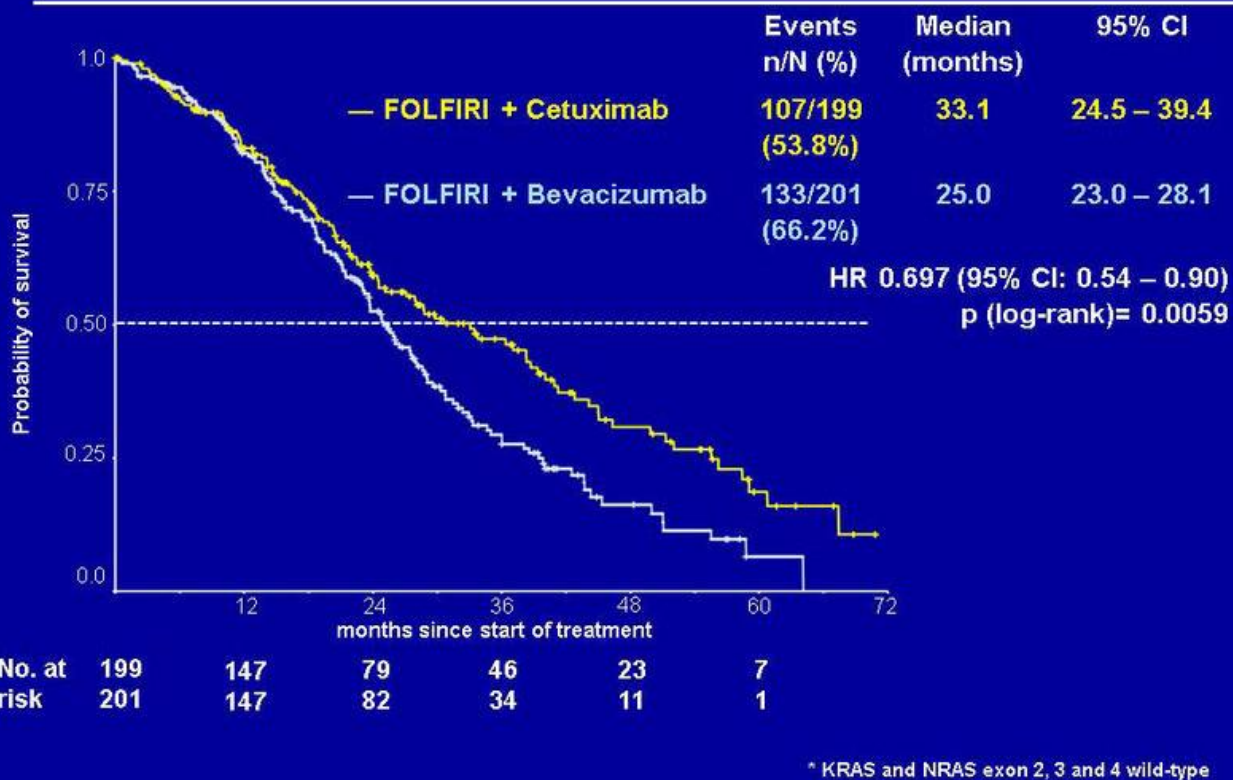
Ц – цетуксимаб; FLFR – FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели); FLFX – FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели).

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВВП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; OR – отношение шансов.

# Кожная токсичность цетуксимаба



# Overall survival Final RAS\* wild-type population



В ходе клинического исследования III фазы FIRE-3 было проведено прямое сравнение (head-to-head) цетуксимаба (Эрбитукс) и бевацизумаба в 1-й линии терапии мКРР.

**Таблица 5. ОВ в исследовании FIRE-3**

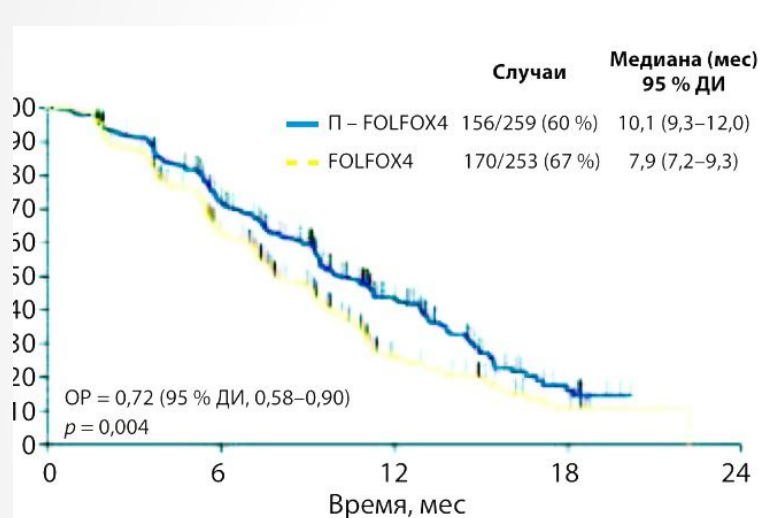
Статус мутаций	Ц + FOLFIRI	Б + FOLFIRI	ОР	<i>p</i>
WT KRAS (ЭКЗОН 2) <i>n</i> = 592	28,7 (24,0–36,6)	25,0 (22,7–27,6)	0,77	0,017
WT RAS <i>n</i> = 342	33,1 (24,5–39,4)	25,6 (22,7–28,6)	0,70	0,011
MT RAS <i>n</i> = 65	16,4 (15,9–27,6)	20,6 (17,0–28,4)	1,20	0,57
WT KRAS (ЭКЗОН 2) и MT RAS <i>n</i> = 178	20,3 (16,4–23,4)	20,6 (17,0–26,7)	1,09	0,60

**Таблица 4. ВВП в исследовании FIRE-3**

Тип мутации	Ц + FOLFIRI	Б + FOLFIRI	ОР	<i>p</i>
WT KRAS (ЭКЗОН 2) <i>n</i> = 592	10,0 (8,8–10,8)	10,3 (9,8–11,3)	1,06	0,547
WT RAS <i>n</i> = 342	10,4 (9,5–12,2)	10,2 (9,3–11,5)	0,93	0,54
MT RAS <i>n</i> = 65	6,1 (5,3–8,5)	12,2 (9,7–13,9)	2,22	0,004
WT KRAS (ЭКЗОН 2) и MT RAS <i>n</i> = 178	7,5 (6,1–9,0)	10,1 (8,9–12,2)	1,31	0,085

# Панитумумаб

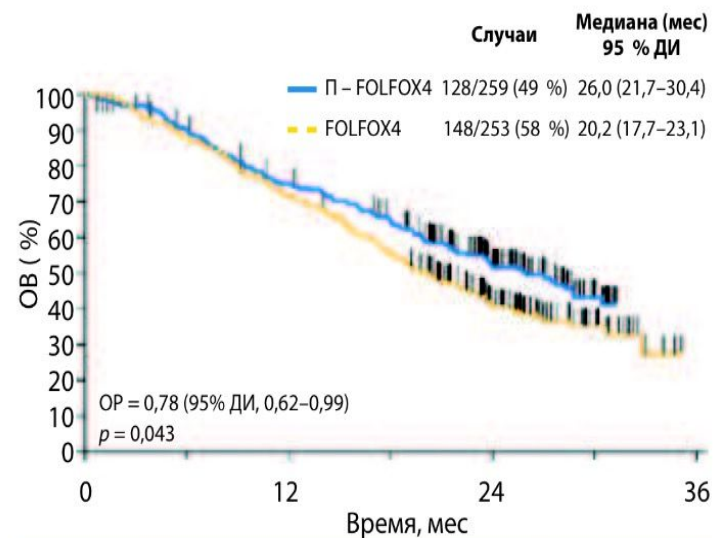
## Исследование PRIME



Число больных с риском прогрессирования

259	171	65	10	П – FOLFOX4
253	140	31	7	FOLFOX4

Рис. 4. ВБП. Первичный анализ



Число больных с риском прогрессирования

259	189	88	0
253	174	65	0

Рис. 5. OS. Первичный анализ

# Необходимость изучения статуса

## RAS у больных с мКРР

Таблица 6. Изучение RAS в исследованиях PRIME, PEAK и FIRE

Определение RAS (%)	PRIME		PEAK		FIRE	
	П + FOLFOX4	FOLFOX4	П + FOLFOX6	Б + FOLFOX6	Ц + FOLFIRI	Б + FOLFIRI
Ретроспективно	90		80		84	
ОЭ, %	57	48	64	60	65,5	59,6
МВБП	10,1	7,9	13,1	9,5	10,4	10,2
ОР	0,72		0,65		0,93	
<i>p</i>	0,01		0,03		0,54	
МОВ	26,0	20,2	41,3	28,9	33,1	25,6
ОР	0,78		0,63		0,70	
<i>p</i>	0,04		0,058		0,011	



# Регорафениб

- **Регорафениб** – пероральный мультикиназный таргетный ингибитор рецепторов VEGF, играющий центральную роль в ангиогенезе. Кроме того, регорафениб подавляет различные онкогенные и стромальные киназы, в том числе KIT, RET, PDGFR, FGFR и RAF, способствуя тем самым прекращению пролиферации злокачественных клеток.
- Основанием для регистрации стали данные, полученные в рандомизированном исследовании III фазы CORRECT.
- Медиана общей выживаемости была достоверно лучше для регорафениба – 6,4 мес. по сравнению с 5 мес. для плацебо ( $p=0.0051$ ). Выживаемость без прогрессирования также была в пользу исследуемого препарата ( $p<0.000001$ ). Частота ответов была невысокой: 1,6% и 0,4% соответственно. Однако контроль над болезнью (объективный ответ + стабилизация болезни) чаще достигался в группе с регорафенибом – 44% и реже в группе плацебо – 15% ( $p<0.000001$ ).

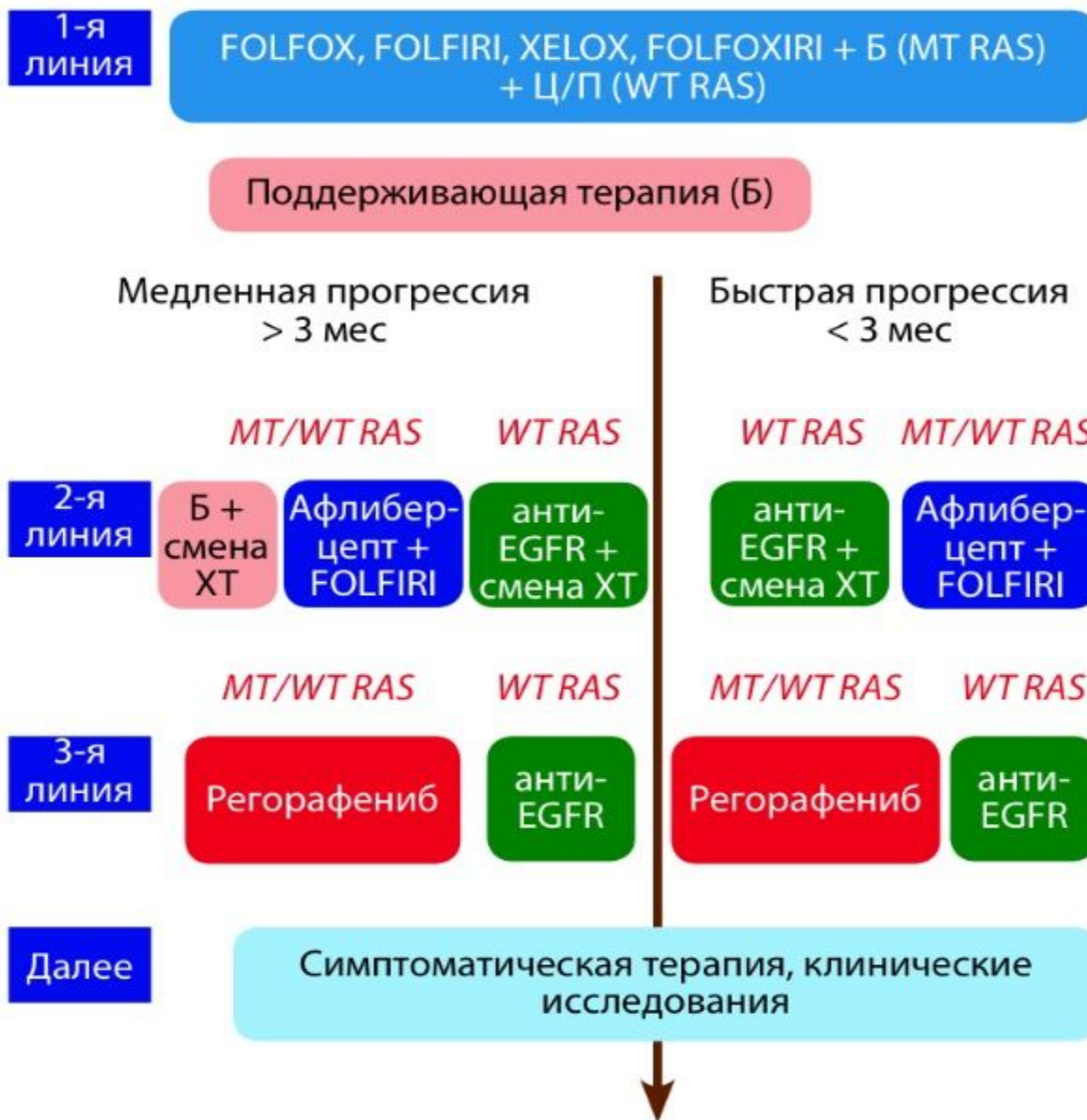


Рис. 7. Рак толстой и прямой кишки (КРР). Стратегия лечения мКРР

# Рамуцирумаб

- Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило рекомбинантное анти-VEGFR-2 моноклональное антитело рамуцирумаб в комбинации с FOLFIRI для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком, прогрессирующим на первой линии терапии бевацизумабом, оксалиплатином, фторпиримидинами.
- Основанием для одобрения стали результаты рандомизированного многоцентрового двойного слепого исследования 3 фазы RAISE, в которое включались больные метастатическим колоректальным раком с прогрессирующим на предшествующей терапии (режимах, содержащих бевацизумаб, оксалиплатин, фторпиримидины).