

# Ведение больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции

**М.Ю. Федянин**, ORCID: 0000-0001-5615-7806, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24  
Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## Резюме

Ограничение оказания онкологической помощи в условиях эпидемии наблюдается в большинстве стран мира. Это связано, прежде всего, с появившейся в первых небольших публикациях из Китая информацией о повышенной восприимчивости онкологических пациентов и повышенном риске тяжелого течения новой инфекции, что привело к отмене плановых операций, отсрочке начала адъювантной терапии, переводу консультаций специалистов в формат телемедицины. Свой вклад внесли и случаи заболевания медицинского персонала, и перепрофилирование клинических подразделений и целых клиник, которые ранее оказывали помощь онкологическим больным, на лечение пациентов с COVID-19. Это все породило чувство страха перед неизвестностью у онкологов и больных. В данной статье представлен опыт лечения вирусной инфекции у онкологических больных разных стран. Рассмотрены рекомендации противоопухолевых обществ различных стран мира по оказанию терапии онкологическим пациентам. На примере рака толстой кишки рассмотрены подходы к лечению, которые в условиях повышенной эпидемической опасности позволят проводить нашим пациентам полноценное противоопухолевое лечение. Обоснована необходимость проведения короткого курса лучевой терапии совместно с химиотерапией на предоперационном этапе лечения местнораспространенного рака прямой кишки, уменьшения числа курсов адъювантной химиотерапии при 3-й стадии рака ободочной кишки. Определены приоритеты в выборе первой и последующих линий терапии метастатических опухолей; отсутствие необходимости удаления бессимптомной первичной опухоли при неоперабельных метастазах; возможности иммунотерапии при опухолях с микросателлитной нестабильностью высокого уровня; комбинации таргетной терапии при опухолях с мутацией в гене *BRAF*.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, COVID-19, SARS-CoV-2, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия

**Для цитирования:** Федянин М.Ю. Ведение больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2020;(9):213–224. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-213-224.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Practical recommendation for treatment of patients with colon cancer during covid-19 pandemic

**Mikhail Yu. Fedyanin**, ORCID: 0000-0001-5615-7806, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia  
Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

## Abstract

Restrictions on the cancer care in an epidemic are observed in the most countries of the world. The first small publications gave information of the increased susceptibility of cancer patients to a new infection which led to the postpone of elective surgery, initiation of adjuvant therapy, and the transfer of specialist consultations to telemedicine. The cases of infections of medical personnel, as well as the reassignment of clinical units and clinics that previously assisted cancer patients to the treatment of patients with COVID-19, also contributed. This article presents the experience of treating viral infections in cancer patients from different countries. On the example of colon cancer, treatment approaches are considered that, in conditions of increased epidemic danger, will allow our patients to provide effective antitumor treatment. We recommend to use short course of radiotherapy with chemotherapy in patients with locally-advanced rectal tumors; short course of adjuvant chemotherapy in stage 3 colon cancer; rational decisions for choosing regimen in 1<sup>st</sup> and subsequent lines of systemic therapy in patients with metastatic disease.

**Keywords:** colorectal cancer, COVID-19, SARS-CoV-2, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy

**For citation:** Fedyanin M.Yu. Practical recommendation for treatment of patients with colon cancer during covid-19 pandemic *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):213–224. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-213-224.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

При знакомстве с работами, опубликованными докторами из эпицентра коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, и затрагивающими течение болезни у онкологических пациентов, становится понятным, почему большинство противораковых обществ по всему миру рекомендовали вводить ограничение к активному противоопухолевому лечению. Так, первая работа включала анализ результатов течения инфекции у 18 онкологических пациентов. Авторы посчитали, что такая частота встречаемости онкопатологии (1%, 95% ДИ 0,61–1,65) среди 1 590 пациентов с инфекцией была практически в 4 раза выше, чем в общей популяции в Китае, – 285,83 (0,29%) на 100 000 населения [1]. Эти 18 пациентов были старше больных без онкологических заболеваний (63,1 против 48,7 лет), чаще являлись курильщиками (22% против 7%); поступали с более выраженной одышкой и большей площадью поражения легочной паренхимы. Риск осложненного течения был в 3,56 раза выше в сравнении с обычными пациентами (95% ДИ 1,65–7,69) и повышался, если в течение последнего месяца проводилась химиотерапия или хирургическое лечение (ОШ 5,34, 95% ДИ 1,80–16,18;  $p = 0,0026$ ). Авторы работы предложили следующие рекомендации по ведению онкологических больных в условиях данной эпидемической вспышки: отложить начало адьювантного лечения и плановой хирургии при стабильно текущих онкологических заболеваниях; принять меры защиты пациентов с онкологическими заболеваниями или с таковыми в анамнезе с целью уменьшения риска заражения; проводить более интенсивное наблюдение и лечение пациентов данной группы в случае инфицирования, особенно в пожилом возрасте или при сопутствующей патологии [2].

Вторая работа уже из другой клиники города Ухань включала результаты лечения инфекции SARS-CoV-2 у 12 пациентов с онкологическими заболеваниями из 1 524 больных (0,79%). Авторы вновь подчеркивают, что онкологические заболевания среди инфицированных встречались чаще, чем в общей популяции (0,37%), и относительный шанс инфицирования у онкологических пациентов был в 2,31 раза выше (95% ДИ 1,89–3,02). Медиана возраста составила 66 лет, у 58,3% был немелкоклеточный рак легких, 41,7% проводилась системная терапия. Течение инфекции у 3 больных осложнилось развитием тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), 1 больному понадобился перевод в отделение интенсивной терапии, 3 пациента погибли. Авторы работы отметили более высокую встречаемость инфекции SARS-Cov-2 у больных немелкоклеточным раком легкого старше 60 лет: 4,3% против 1,8% в возрасте  $\leq 60$  лет. Именно в этой работе прозвучала возможная взаимосвязь риска инфицирования данным вирусом с иммунокомпрометированным состоянием онкологических пациентов [3]. Как и в предыдущей работе, было рекомендовано уменьшить число госпитализаций и частоту визитов пациентов в онкологические клиники с целью снизить риск их инфицирования, но если требуется немедленное лечение, то необходимо разработать специальные протоколы изоляции данных больных [4].

Еще один опыт лечения онкологических пациентов с COVID-19 из трех клиник города Ухань включал уже 28 больных. Средний возраст составил 65 лет; сопутствующая патология диагностирована у 39,2%; 25% имели рак легкого, 14,3% – рак пищевода, 10,7% – рак молочной железы; у 35,7% была 4-я стадия болезни. В течение последних 14 дней противоопухолевая терапия проводилась 21,4% больных. При этом у 28,6% инфицирование произошло при нахождении в клинике по поводу основного заболевания. Течение инфекции осложнилось у 53,6%, 21,4% больных были переведены в отделение интенсивной терапии; у 35,7% были выявлены жизнеугрожающие осложнения, 28,6% погибли. Проведя многофакторный анализ (на данных 28 пациентов), авторы пришли к выводу, что риск осложненного течения инфекции был выше, если пациенту в течение последних 2 недель проводилась любая противоопухолевая терапия (ОР 4,079, 96% ДИ 1,086–15,322,  $p = 0,037$ ), так же как и при наличии по данным КТ пятнистых/очаговых уплотнений по типу матового стекла (ОР 5,438, 95% ДИ 1,498–19,748,  $p = 0,01$ ). И хотя исследователи отметили риск тяжелого течения инфекции у онкологических пациентов, тем не менее они не призывали, как в предыдущих работах, отказываться от противоопухолевого лечения онкологических пациентов в условиях эпидемии, но рекомендовали уменьшить интенсивность терапии, применять менее гематологически токсичные схемы, особенно у ослабленных пациентов; скринировать всех пациентов на наличие вируса, включая выполнение КТ грудной клетки; всех пациентов перед началом противоопухолевого лечения в течение 7 дней изолировать в обсервационных палатах; применять строгие меры по индивидуальной защите персонала и пациентов [5].

И в последней работе из города Ухань уже обобщен опыт лечения 37 онкологических пациентов с инфекцией. Авторы отметили, что заболеваемость COVID-19 среди онкологических больных составила 2,7% (37 из 1 380), что в 6 раз больше, чем в общей популяции (0,45%, 50,006 из 11 081 000). Средний возраст пациентов составил 62 года; у 32,4% отмечена сопутствующая патология; чаще встречался рак толстой кишки (29,7%); у 35,1% в течение последнего месяца проводилось любое противоопухолевое лечение. Тяжелое течение инфекции зарегистрировано у 54,1% больных. При этом не выявлено факторов, по которым различались бы группы пациентов с легким и тяжелым течением инфекции, за исключением одышки как симптома, характерного для последней группы. Авторы рекомендовали только тщательное наблюдение за онкологическими пациентами в условиях эпидемии [6].

По-видимому, именно результаты этих работ, так же как страх онкологов, вызванный риском заражения персонала и пациентов, и определили характер ранних рекомендаций ведущих противораковых обществ по лечению больных раком толстой кишки в условиях эпидемии. Кратко смысл их можно выразить так: находиться дома и принимать капецитабин, желательно в редуцированной дозе, связь с врачом поддерживать только посредством

телемедицины<sup>1</sup> [7, 8]. Ряд других обществ разделили пациентов на 3 категории в зависимости от того, на сколько можно отсрочить лечение больным раком толстой кишки. Только в условиях симптомного онкологического процесса, требующего немедленного вмешательства, рекомендовано принимать пациента в клинике. Вторая степень приоритетности отдана пациентам с впервые диагностированным раком толстой кишки без симптомов или необходимостью купирования серьезных нежелательных явлений противоопухолевого лечения. И наконец, к последней группе относятся пациенты, находящиеся под динамическим наблюдением; требующие назначения 3-й и последующих линий лечения; с прогрессированием рака толстой кишки без необходимости выполнения хирургического лечения<sup>2</sup>.

Однако отметим, что данные рекомендации основывались на ретроспективных исследованиях, которые включали 18–37 пациентов, и в большей степени отражали непонимание и страх экспертов. В дальнейшем накапливался опыт работы онкологических клиник вне Китая и выводы исследований стали более осмысленными. Так, по сообщениям из второго центра эпидемии – Италии, в онкологическом отделении университетской клиники города Модены с 23 февраля по 30 марта 1 257 пациентов с онкологическими заболеваниями находились на противоопухолевом лечении. Зарегистрировано всего 9 случаев инфекции COVID-19 среди пациентов (0,71%) и 3 случая – среди медперсонала (1,66%). Все 9 пациентов получали противоопухолевое лечение в амбулаторных условиях. Медиана возраста составила 74 года (65–86 лет), и у всех была сопутствующая патология. Смертность среди 9 больных с инфекцией составила 22% против 8% в общей популяции в Италии без онкологических заболеваний в возрасте 70–79 лет и 14,8% – в возрасте  $\geq 80$  лет. Следует отметить, что клиника не прекращала прием пациентов в период эпидемической вспышки и даже продолжала проводить высокодозную химиотерапию. Авторы работы подчеркивают необходимость продолжения лечения больных со злокачественными опухолями даже в условиях эпидемии, но с соблюдением мер по минимизации инфицирования пациентов и персонала. Для этого были внедрены в работу клиники следующие правила:

- обеспечить средствами индивидуальной защиты и доступом к дезинфицирующим средствам всех посетителей клиники;
- контакт с помощью средств связи с пациентом перед визитом в клинику для исключения наличия у него любых признаков инфекции: кашля, першения в горле, лихорадки или любых других гриппоподобных симптомов. Пациентам с симптомами визит переносится;
- ограничение визитов сопровождающих лиц (только в случае крайней необходимости);

- полностью запретить визиты посетителей в отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и в палаты круглосуточного стационара гематологических отделений;
- увеличить интервалы между приемами с целью уменьшения длительности ожидания пациентами приема медицинским персоналом;
- перенести рутинные визиты пациентов, которые находятся не на активном противоопухолевом лечении, а контакт с ними осуществлять посредством телемедицины;
- соблюдение ограничений образа жизни для пациентов и сотрудников;
- ограничить доступ в клинику, оставив только 1 вход;
- организовать сортировочные станции вне стен клиники для скрининга пациентов и посетителей на симптомы COVID;
- организовать зоны ожидания пациентов с соблюдением дистанции не менее 1 м;
- организовать отдельную зону в приемном отделении клиники для онкологических пациентов, у которых выявлены респираторные симптомы;
- обеспечить весь персонал клиники средствами индивидуальной защиты и доступом к дезинфицирующим средствам;
- обучить персонал клиники распознаванию симптомов инфекции, процедурам скрининга на симптомы заболевания и правильному использованию средств индивидуальной защиты;
- уменьшить в клинике число сотрудников немедицинских специальностей, организовать их дистанционную работу;
- организовать заседание мультисциплинарных групп с помощью средств связи [9].

В исследовании TERA-VOLT проведен анализ результатов лечения 200 пациентов с COVID и опухолями грудной локализации (75,5% – НМРЛ и 73,5% – IV стадии). Из 200 пациентов 152 (76%) были госпитализированы; 66 (33,3%) больных погибли – большинство не были переведены в ОРИТ; ХОБЛ и более 1 сопутствующей патологии повышали шанс госпитализации и смерти [10]. Обновленные данные, представленные через месяц на конференции ASCO-2020, уже включали результаты лечения 428 пациентов. Авторы установили, что на риск смерти пациентов с опухолями торакальной локализации влияли возраст, соматический статус и наличие сопутствующих заболеваний. Предшествующее (до диагноза вирусной инфекции) назначение стероидов или антикоагулянтов, проведение химиотерапии как самостоятельного метода лечения или в комбинации с нахождением пациентов в палатах интенсивной терапии также повышали риск смерти. Такие факторы, как стадия, индекс массы тела, факт курения и тип опухоли, не влияли на риск смерти [11]. На примере данной работы видно, что пациенты с онкологическими заболеваниями не являются приоритетными для перевода в отделения интенсивной терапии при ухудшении состояния.

Еще в одной работе было отобрано 105 онкологических пациентов и 536 больных без онкопатологии с COVID соответствующего возраста. Авторы исследования выявили, что пациенты с онкогематологическими заболе-

<sup>1</sup> Principles of management of colorectal cancer patients during covid-19 pandemic. V. 2; 01.05.2020. Available at: <https://www.nccn.org/covid-19/default.aspx>.

<sup>2</sup> ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: colorectal cancer (CRC). ESMO guidelines. Cancer patient management during COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era>.

ваниями, раком легкого или метастатическим раком любой локализации имели выше риск тяжелого течения COVID. Среди больных неметастатическим раком частота тяжелых осложнений была аналогичной общей популяции. И если проведение хирургического лечения или иммунотерапии в течение последних 40 дней статистически незначительно увеличивало риск тяжелых осложнений, то проведение лучевой терапии не оказывало влияния на данный исход. Однако эти выводы, как и в работах из Китая, основаны на данных 8 пациентов после оперативного лечения и 6 человек, которым проводилась иммунотерапия [12].

Дальнейшее накопление данных из других стран позволило изменить риторику выступлений. Так, в апреле 2020-го были представлены результаты работы Института онкологии имени Гюстава Русси в условиях распространения вирусной инфекции. Из 7 251 онкологического пациента 1 302 были тестированы на COVID-19: 12% из 1 302 имели позитивный тест (рак молочной железы, опухоли ЖКТ, опухоли мочеполовой системы, головы и шеи, онкогинекологические злокачественные опухоли). При этом 41% пациентов находился в ремиссии. Только 15 пациентов (11%) с позитивным тестом были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Исследователи отметили, что риск ухудшения состояния был повышен при онкогематологических заболеваниях, уровне С-реактивного белка более 50, химиотерапии в последние 3 месяца. Несмотря на то что 14,6% пациентов с позитивным тестом погибли, авторы пришли к выводу, что частота заболеваемости, агрессивного течения и летальных исходов среди пациентов с онкологическими заболеваниями во Франции аналогична общей популяции, а тестирование и меры защиты позволяют проводить онкологическим больным адекватное противоопухолевое лечение [13]. В продолжение данного подхода уже в другой работе авторы дали рекомендации по ведению онкологических пациентов в определенных клинических ситуациях. Если в процессе противоопухолевой терапии поднимается температура более 37,4 °С, которая не проходит после прекращения терапии, нужно сделать тест на COVID. Если у пациента, которому проводится иммунотерапия, по КТ признаки пневмонита, нужно сделать тест на COVID. Но при этом нельзя останавливать для всех пациентов оказание медицинской помощи [14].

В Великобритании с 8 марта 2020 г. был запущен проект по мониторингу коронавирусной инфекции в онкологии (UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP)). Были собраны данные 800 пациентов с активным онкологическим заболеванием и симптомной вирусной инфекцией COVID-19. Практически у половины больных были метастазы, чаще встречались опухоли ЖКТ, гематологические новообразования, рак молочной железы, опухоли органов торакальной локализации. Интересно, что среди классических симптомов вирусной инфекции (лихорадка, кашель, одышка) 6% случаев составляла диарея, 5% – тошнота и рвота, только 1% – аносмия. Легкое течение инфекции зарегистрировано у 52% больных, при этом только 12% пациентов не были госпитализированы,

39% потребовалась оксигенотерапия, только 7% были переведены в отделения интенсивной терапии, из них 23 человека погибли (2,8% от всех пациентов). Однако общая смертность составила 226 человек (23%), в большинстве случаев причиной смерти значилась инфекция COVID-19 (93%). Среди погибших пациентов чаще выявлялась сопутствующая патология, в частности артериальная гипертензия (41% против 27%) и сердечно-сосудистые заболевания (21% против 11%), преобладали лица мужского пола (33% против 20%), медиана возраста была выше (73 против 66 лет). При этом проведение химиотерапии в течение последних 4 недель не влияло на исход инфекции, то же касалось иммунотерапии, таргетной и лучевой терапии [15].

Через несколько недель в рамках конференции ASCO-2020 на отдельной сессии были также представлены результаты лечения онкологических пациентов различных клиник в условиях эпидемической вспышки вирусной инфекции. Консорциум исследователей из США, Канады и Испании собрал данные по течению инфекции у 1 035 пациентов с онкологическими заболеваниями. В анализ было включено 928 больных, средний возраст составил 66 лет (57–76), 49% – женщины, 82% – пациенты с солидными опухолями. При этом 48% пациентов находились в ремиссии/без признаков болезни, еще у 34% был достигнут контроль онкологического заболевания в процессе лечения, только у 12% отмечалось прогрессирование в момент инфицирования. У 50% пациентов течение вирусной инфекции потребовало госпитализации, еще 14% были переведены в отделения интенсивной терапии, 13% пациентов погибли от разных причин в течение 30 дней с момента диагностирования инфекции. К факторам, ассоциированным с риском смерти, исследователи отнесли пожилой возраст (ОШ 1,84 на каждые 10 лет, 95% ДИ 1,53–2,21), мужской пол (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,07–2,48), курение (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,03–2,47), функциональный статус ECOG 2 (ОШ 3,89, 95% ДИ 2,11–7,18), прогрессирование онкологического заболевания (ОШ 5,2, 95% ДИ 2,77–9,77), проведение терапии гидроксихлорохином и азитромицином (ОШ 2,93, 95% ДИ 1,79–4,79). При этом смертность была выше на северо-востоке США в сравнении со Средним Западом США и Канадой [16]. Отметим, что факт проведения предшествующей терапии не представлен в ряду факторов, увеличивающих риск смерти, не представлено и сравнение с популяцией пациентов с инфекцией, но без онкологического заболевания. В связи с этим интересны результаты работы из клиники Нью-Йорка, в которой исследователи отобрали 334 (4%) пациента с онкологическими заболеваниями из 5 688 больных с инфекцией COVID-19. Без стратификации по возрасту: онкологических больных чаще приходилось переводить на ИВЛ (ОР 1,89), но смертность в сравниваемых группах не различалась. При стратификации по возрасту: риск интубирования увеличивался только в группе пациентов от 66 до 80 лет, а пациенты моложе 50 лет чаще умирали. Однако смертность в группе старше 50 лет была ниже в сравнении с пациентами аналогичного возраста без онкологического заболевания [17].

Анализ представленных работ показывает, что если в странах и клиниках организованы противоэпидемические мероприятия на должном уровне, то это не должно отражаться на предоставлении противоопухолевого лечения онкологическим пациентам, особенно в странах, где данная помощь оказывается не в многопрофильных клиниках, а в специализированных стационарах. При этом введение крайне ограничительных мероприятий в отношении онкологических заболеваний может привести к значимым потерям на популяционном уровне за счет отсрочки в постановке диагноза и, соответственно, увеличения стадии болезни, снижения распространения скрининговых процедур по выявлению онкологических и предраковых заболеваний, применения нестандартных и малоэффективных подходов в лечении, снижения набора или приостановки проведения клинических исследований в онкологии, не говоря уже о временном прекращении работы исследовательских лабораторий [18]. И это уже начинает происходить. Так, по результатам наблюдательного исследования в Нидерландах значимо – на 26% – снизилось число постановок диагнозов онкологических заболеваний, исключая опухоли кожи, для которых данный показатель снизился на 60% [19].

Таким образом, соблюдая противоэпидемические мероприятия, не допуская пересечения потоков пациентов с онкологическими заболеваниями и с COVID-19, возможно проводить противоопухолевое лечение в полном объеме. А от нас, как клиницистов, требуется предложить такие варианты лечения, которые уменьшат число визитов пациента в клинику, снизив тем самым риск инфицирования, без отрицательного влияния на эффективность терапии. Рассмотрим, что можно применить в клинике у больных раком толстой кишки.

## РАННИЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Местнораспространенный рак прямой кишки в некоторых случаях требует проведения предоперационной (химио-)лучевой терапии. При этом лучевая терапия обладает рядом преимуществ в условиях эпидемической вспышки. Отделения лучевой терапии не требуют применения респираторов, специализированной одежды и палат интенсивной терапии, т. е. могут оставаться доступными даже в условиях дефицита коечного фонда. В некоторых случаях лучевая терапия может использоваться в качестве альтернативы хирургии. Накоплен большой опыт в конвертации многих стандартных графиков фракционирования на более короткие, гиподифракционные, которые включают меньше посещений центра лучевой терапии, тем самым снижая риски инфицирования для пациента. В отличие от химиотерапии, большинство схем лучевой терапии не вызывают тяжелой иммуносупрессии, особенно при гиподифракционировании [20].

Для лечения местнораспространенного рака прямой кишки в нашей стране часто применяется длинный курс химиолучевой терапии (ХЛТ). В то же время сегодня есть возможность альтернативного подхода – применять короткий курс лучевой терапии: 5 фракций по 5 Гр с ана-

логичными пролонгированному классическому курсу ХЛТ показателями переносимости, локального контроля и выживаемости [21–24]. Однако в рекомендациях применение данного гиподифракционного подхода, учитывая критерии включения в большинство исследований и мнение лучевых терапевтов, не распространялось на опухоли с T4 или с вовлечением мезоректальной фасции. В то же время появилась информация о необходимости ожидания сроков реализации ХЛТ – 6–8 недель. Данная рекомендация по срокам ожидания реализации эффекта ХЛТ основана на результатах исследования Lyon R90-01, в котором авторы выявили значимое уменьшение опухоли в размерах при длительном интервале (6–8 недель) в сравнении с группой с коротким интервалом времени до операции (2 недели): 71,7% против 53,1%,  $p = 0,007$  [25]. Более того, по результатам более современного исследования C.P. Probst et al., хоть и ретроспективного, на выборке в 17 255 больных показано, что частота полных патоморфологических эффектов была значимо выше при интервале между двумя методами лечения более 8 недель в сравнении с интервалом в 6 недель – 13,2% против 8,7%,  $p < 0,001$  [26]. Аналогичные находки описаны и в отношении короткого курса предоперационной лучевой терапии (5 x 5 Гр) [27]. Выявленные закономерности особенно актуальны в контексте возможности наблюдения за пациентами, у которых достигнут полный клинический эффект. С целью достижения полного клинического эффекта во многих клиниках стали ожидать реализации эффекта ХЛТ и 3, и 4 месяца [28]. Однако C.P. Probst et al. уже показали, что после 11 недель ожидания частота достижения полного патоморфологического эффекта выходит на плато приблизительно в 11%. Более того, увеличение интервала более 7 недель не приводит к значимому увеличению частоты органосохраняющих операций (92,4% против 89,9%,  $p = 0,078$ ), это также не влияло на безрецидивную и общую выживаемость [29]. Аналогичные данные были получены и в проспективном рандомизированном исследовании GRECCAR-6: удлинение интервала с 7 до 11 недель между окончанием ХЛТ и хирургическим этапом не приводит к увеличению частоты достижения урTONOMO, не влияет на безрецидивную и общую выживаемость, на частоту рецидивов и метастазирование, при хорошем ответе на ХЛТ удлинение интервала не дает никаких преимуществ. При отсутствии стратегии по отказу от хирургии операцию можно выполнять в сроки 7–8 недель с момента завершения ХЛТ [30]. Тем не менее можно безопасно для пациента заполнить данный интервал времени несколькими курсами химиотерапии. Это, как надеялись исследователи, может привести как к увеличению частоты достижения полных патоморфозов, так и к увеличению продолжительности жизни, поскольку все курсы адьювантной (послеоперационной) химиотерапии можно провести предоперационно [31]. Кроме этого, вероятно, химиотерапия расширит возможности применения короткого курса лучевой терапии и при опухолях T4.

Но на первом этапе необходимо было определить оптимальную последовательность применения компонентов лечения: сначала химиотерапия, затем лучевая

терапия и хирургия или сначала лучевая терапия, затем химиотерапия, затем хирургия. Приведем результаты наиболее крупных рандомизированных несравнительных исследований, посвященных данному вопросу. В исследовании CAO/ARO/AIO-12 306 пациентов рандомизировали в группу 3 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX, затем пролонгированного курса ХЛТ и хирургии и группу ХЛТ, затем 3 курсов FOLFOX, затем хирургии. В качестве критерия эффективности было принято контрольное значение частоты полных патоморфозов на уровне 25%. Исследователи показали, что именно вариант, когда химиотерапия назначается после ХЛТ определяет достижение данного показателя, тогда как в обратной последовательности частота полных патоморфозов составила 17%. При этом и частота нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с ХЛТ, была на 10% ниже [32]. В исследовании OPRA также сравнили различные последовательности ЛТ и химиотерапии, в 1-й группе – группе консолидации – проводили пролонгированный курс ХЛТ, затем 16–18 недель лечения режимом FOLFOX или XELOX, затем хирургическое лечение; во 2-й группе – группе индукции – химиотерапия в таком же объеме предшествовала ХЛТ. Всего было рандомизировано 307 пациентов. Выиграла бы та последовательность, которая достигла показателей 3-летней выживаемости без признаков болезни в 85%. Предварительный анализ результатов исследования продемонстрировал, что обе последовательности показали одинаковую 3-летнюю выживаемость без признаков болезни: 77% против 78% соответственно. Однако если проводить консолидирующую химиотерапию после ХЛТ, то это значительно увеличивает число органосохраняющих операций: 58% против 43%,  $p = 0,01$  [33]. То есть по тем или иным параметрам эффективности оптимально сначала проводить лучевое воздействие, а затем уже химиотерапию. Отвечая на второй вопрос, можно ли ХЛТ заменить коротким курсом ЛТ и консолидирующей химиотерапией, приведем результаты 2 рандомизированных исследований. В исследовании POLISH II включались пациенты с местнораспространенным раком прямой кишки T3 (фиксированные опухоли) и T4 (нерезектабельные опухоли). Всего было рандомизировано 515 больных или на пролонгированный курс ХЛТ (в качестве радиомодификатора применялся режим FOLFOX в редуцированных дозах), или на короткий курс ЛТ (5 x 5 Гр) с последующими 3 курсами консолидирующей химиотерапии по схеме FOLFOX. Необходимо было увеличить частоту выполнений R0-резекций с 75 до 85%. Авторы отметили меньшую частоту токсических реакций при применении короткого курса ЛТ (75% против 83%,  $p = 0,006$ ) и тенденцию к большей частоте выполнения R0-резекций (77% против 71%,  $p = 0,07$ ), а также к достижению полного патоморфоза (16% против 12%,  $p = 0,17$ ) [34]. В 2019 г. опубликовали результаты выживаемости пациентов в данном исследовании при наблюдении в течение 9 лет. Не отмечено различий в показателях выживаемости без признаков болезни (ОР 0,95, 95% ДИ 0,75–1,19,  $p = 0,65$ ) и общей выживаемости (ОР 0,9, 95% ДИ 0,7–1,15,  $p = 0,38$ ), так же как и в частоте поздних постлучевых

осложнений 3–4-й степени (11% в группе короткого курса ЛТ против 9% при применении пролонгированного курса) [35]. И хотя исследование формально негативное, авторам не удалось доказать, что короткий курс ЛТ при местнораспространенных опухолях прямой кишки с дополнительными курсами химиотерапии значимо увеличивает частоту R0-резекций, но это было первое исследование, которое показало, что данный подход не менее эффективен, чем пролонгированный курс ХЛТ, даже при крайне распространенных опухолях, что потребовало проведения дополнительных исследований. В 2020 г. на конференции ASCO были представлены результаты другого проспективного рандомизированного исследования – RAPIDO. В исследование были включены 920 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки с высоким риском прогрессирования (вовлечение мезоректальной фасции, сT4a/b, N2, инвазия экстрамуральных сосудов, увеличение латеральных лимфоузлов, трактуемых как метастатически измененные), которые были рандомизированы на группу классической ХЛТ с последующей хирургией и адьювантной химиотерапией (6 курсами по схеме XELOX или 9 курсов – FOLFOX) и группу короткого курса ЛТ с последующим аналогичным объемом химиотерапии и хирургией. Авторы хотели показать, что короткий курс ЛТ с консолидирующей химиотерапией уменьшит показатель 3-летней вероятности достижения неудачи лечения (отдаленные метастазы, локорегионарный рецидив, вторая опухоль толстой кишки, смерть, связанная с лечением) с 30 до 22,5%. Исследователи показали, что даже при распространенной опухоли прямой кишки (T4, N2, EMVI+, CRM+) проведение ЛТ 5 x 5 Гр с последующей консолидирующей ХТ (XELOX или FOLFOX) значимо улучшает данный критерий до 23,7% против 30,4% в контрольной группе (ОР 0,75, 95% ДИ 0,6–0,96,  $p = 0,019$ ). Это произошло в первую очередь в связи с уменьшением числа развития отдаленных метастазов (ОР 0,69, 95% ДИ 0,54–0,9,  $p = 0,005$ ). Кроме этого, в экспериментальной группе увеличилась и частота полных патоморфозов до 28,4% против 14,3% ( $p < 0,001$ ). При этом 3-летний риск развития локорегионарных рецидивов статистически увеличился незначимо – с 6 до 8% (ОР 1,45, 95% ДИ 0,93–2,26,  $p = 0,06$ ), а показатели 3-летней общей выживаемости не различались: 88,8% против 89,1% соответственно (ОР 0,92, 95% ДИ 0,67–1,25,  $p = 0,59$ ) [36]. Таким образом, в условиях риска инфекции COVID-19 с целью уменьшения нагрузки на хирургию и отделения интенсивной терапии, уменьшения частоты визитов в клинику, самое время имплементировать в клиническую практику применение короткого курса лучевой терапии в самостоятельном варианте или с консолидирующей химиотерапией при распространенных опухолях, что не только не ухудшит отдаленные результаты лечения, но в некоторых клинических ситуациях будет даже более эффективным, в том числе и в контексте достижения полного клинического эффекта с отказом от операции [37]. В случае невозможности проведения лучевой терапии (болезнь медперсонала, невозможность в условиях ограничительных мероприятий со стороны государ-

ства починить аппараты лучевой терапии) пациентам с местнораспространенным раком можно проводить просто химиотерапию, это определяет не такой высокий процент морфологических ответов, но обеспечивает аналогичные пролонгированному курсу ХЛТ показатели выживаемости [38].

В условиях недоступности хирургической помощи для больных раком ободочной кишки операбельных стадий также можно безопасно реализовать проведение предоперационной химиотерапии. Так, в проспективном рандомизированном исследовании FOxTROT проведение 6 недель предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX при операбельном раке ободочной кишки приводило к снижению стадии болезни, уменьшению частоты выполнения R1-2-резекций, не влияло на частоту послеоперационных осложнений (тенденция к более низкой частоте несостоятельности), снижало риск 2-летней безрецидивной выживаемости на 23% ( $p = 0,11$ ). При нарушениях системы репарации неспаренных оснований (высокая степень микросателлитной нестабильности – MSI-H) только у 5% отмечен патоморфологический эффект [39]. Исключив из анализа пациентов с MSI-H, авторы получили значимое уменьшение риска развития рецидива при проведении предоперационной химиотерапии (ОР 0,72, 05% ДИ 0,52–1,0,  $p = 0,05$ ) [40].

Ограничительные мероприятия, требующие уменьшения числа визитов пациентов в клинику, предоставляют наилучшую возможность шире применять в практике проведение всего 3 месяцев адьювантной химиотерапии в лечении больных раком ободочной кишки. Еще в 2017-м исследователи программы IDEA доказали возможность уменьшения числа курсов адьювантной химиотерапии при III стадии рака ободочной кишки в группе благоприятного прогноза (T1-3N1M0) до 4 курсов XELOX, без компрометации показателей 3-летней выживаемости без признаков болезни, но при значимом уменьшении частоты нежелательных явлений [41]. В 2020 г. были доложены данные по общей выживаемости с медианой наблюдения 6 лет (62–82 месяца). При этом авторы заложили статистическую гипотезу по достижению не меньшей эффективности 3 месяцев терапии, чем 6 месяцев с верхней границей 95% ДИ для отношения риска смерти 1,11 с вероятностью ошибки I рода  $< 0,025$ . Пятилетняя общая выживаемость в группе 3 месяцев терапии составила 82,4% против 82,8% в группе 6 месяцев (ОР 1,02, 95% ДИ 0,95–1,11,  $p = 0,058$ ), т.е. с выигрышем в абсолютных цифрах  $\Delta -0,4\%$ . Пятилетняя выживаемость без признаков болезни составила 69,1% против 70,8% соответственно (ОР 1,08, 95% ДИ 1,01–1,15,  $p = 0,22$ ). Однако, как и в первом анализе 2017 г., при разделении пациентов в зависимости от стадии и примененного химиотерапевтического режима, назначение 3 месяцев терапии по схеме XELOX в группе благоприятного прогноза (pT1-3N1M0) определило достижение не меньшей эффективности в отношении общей выживаемости (ОР 0,85, 95% ДИ 0,69–1,04,  $\Delta +2,3\%$ ), да и режим FOLFOX в течение 3 месяцев в этой подгруппе также не ухудшал показатели общей выживаемости (ОР 1,02, 95% ДИ 0,87–1,09,  $\Delta -0,3\%$ ). В группе же неблагоприятного прогноза

(pT4N1M0 или T1-4N2M0) 3 месяца FOLFOX лучше не рассматривать в качестве лечебной опции (ОР 1,12, 95% ДИ 0,98–1,27,  $\Delta -2,8\%$ ), а вот при применении режима XELOX в течение 3 месяцев можно иметь в виду в случае неблагоприятной переносимости лечения (ОР 1,03, 95% ДИ 0,89–1,2,  $\Delta -1\%$ ) [42].

В 2019 г. объединение данных 4 исследований (HORG, ACHIEVE2, SCOT, TOSCA) в рамках проекта IDEA позволило включить в анализ 3 273 пациента со II стадией и факторами риска (T4, количество изученных лимфоузлов менее 10–12, операция на фоне непроходимости или перфорации, перинеуральная, венозная или лимфоваскулярная инвазия, низкая степень дифференцировки): 619 больным проведена терапия 3 месяца FOLFOX; 1 020 – 3 месяца XELOX; 635 – 6 месяцев FOLFOX; 999 – 6 месяцев XELOX. В группе 3 месяцев терапии частота развития нежелательных явлений 3–5-й степени составила 26%, а в группе 6 месяцев – 40%. На всей группе пациентов не показана не меньшая эффективность 3 месяцев терапии, чем 6 месяцев терапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов: ОР 1,17, 95% ДИ 1,05–1,31 (должно быть не более 1,2),  $p$  (для наименьшей эффективности) = 0,3851 (5-летняя выживаемость без признаков болезни составила 80,7% против 83,9% соответственно). Однако отмечено, что среди пациентов, которым проводилось лечение по схеме XELOX, 3 месяца терапии были не менее эффективным подходом, чем 6 месяцев лечения: 5-летняя выживаемость без признаков болезни составила 81,7% против 82% соответственно. В группе же пациентов, которым проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX, данный показатель составил 79,2% против 86,5% соответственно [43]. Таким образом, при II стадии с факторами риска возможно назначить не только фторпиримидины в течение 6 месяцев, но и 4 курса по схеме XELOX. Но даже в этой группе пациентов возможно в некоторых ситуациях вообще отказаться от проведения адьювантной химиотерапии. И именно в настоящее время для всех пациентов с осложненной II стадией можно внедрить в практику определение микросателлитной нестабильности. При pT3N0M0-стадии с факторами риска при наличии MSI-H прогноз болезни благоприятный, а эффективность адьювантной химиотерапии минимальна. При этом именно при II стадии данный показатель встречается у каждого 5-го пациента [44].

Следует коснуться и опасности отсрочки начала адьювантного лечения. В метаанализе 9 исследований, включивших в совокупности 14 357 пациентов, выявлено, что с увеличением интервала времени от операции положительный эффект адьювантной химиотерапии уменьшается на 12–14% (риск смерти) за каждые 4 недели. При начале химиотерапии после 16 недель выигрыша от назначения адьювантной химиотерапии не наблюдается [45]. Последний метаанализ, посвященный срокам начала адьювантного лечения при опухолях ЖКТ, показал, что начало химиотерапии на сроках более 8 недель с момента хирургического лечения имело негативное влияние на показатели выживаемости при раке толстой кишки и раке желудка [46].

## МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

В условиях риска заражения COVID-19 актуальным является следующий вопрос: если пациент инфицировался в процессе системного лечения, могут ли противоопухолевые препараты оказывать негативное влияние на переносимость или эффективность противовирусной терапии? Если не касаться хлорохинов, эффективность которых оспаривается, а рассмотреть классические ретровирусные препараты, то надо отметить, что значимых взаимодействий между противоопухолевыми препаратами и данным классом противовирусных агентов не отмечено, хотя потенциально ингибиторы протеаз могут увеличивать токсичность иринотекана. Если же говорить о применении тоцилизумаба как препарата для купирования цитокинового шторма, то он, как индуктор CYP3A4, снижает эффективность регорафениба, с другой стороны, ингибирует развитие резистентности к фторурацилу. Анакинра – антагонист рецептора IL-1 – может повышать иммуносупрессивное действие фторурацила [47, 48]. Тем не менее взаимодействие, если даже оно и имеется, становится неактуальным, т. к. при появлении у пациента клиники вирусной инфекции рекомендуется остановить любое противоопухолевое лечение.

С целью уменьшения нагрузки на хирургические отделения и отделения интенсивной терапии можно при бессимптомной опухоли толстой кишки и синхронных нерезектабельных метастазах первичную опухоль не удалять. Доказательством этому служат результаты первого проспективного рандомизированного исследования, представленные в 2020 г. Исследователи планировали рандомизировать 280 пациентов (статистическая гипотеза была пересчитана в связи с медленным набором) с бессимптомной первичной опухолью с T1-4, наличием неоперабельных метастазов 1–3 зон, возрастом 20–74 года, отсутствием метастазов в костях и головном мозге, отсутствием асцита, отсутствием лучевой и химиотерапии в анамнезе. То есть отобрали наиболее сохранный популяцию больных для демонстрации эффективности комбинированного подхода. При этом всем пациентам проводилась одинаковая химиотерапия по схеме FOLFOX/XELOX с бевацизумабом. При медиане наблюдения 22 месяца в группе с удалением первичной опухоли медиана продолжительности жизни составила 25,9 месяца против 26,7 месяца в группе только системного лечения (ОР 1,1, 95% ДИ 0,76–1,59,  $p = 0,69$ ). Не различалась и медиана выживаемости без прогрессирования: 10,4 против 12,1 месяца соответственно (ОР 1,08, 95% ДИ 0,77–1,5). Удаление первичной опухоли было ассоциировано со значимым увеличением частоты нежелательных явлений 3–4-й степени – 49% против 36% соответственно. Ни в одном из поданализов не удалось выявить преимущества от удаления первичной опухоли. У 13 пациентов потребовалось выполнение хирургических манипуляций при осложнении течения первичной опухоли в процессе химиотерапии [49].

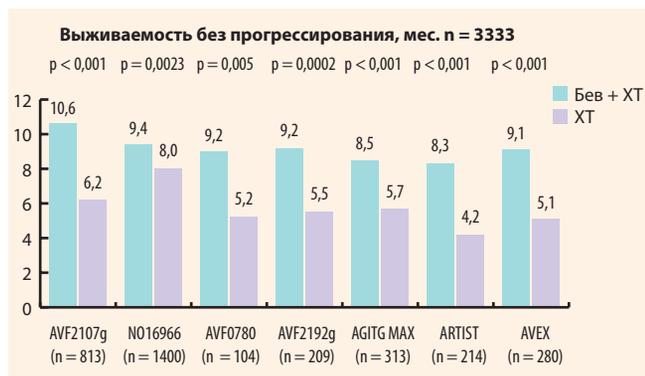
Выбор тактики и системной терапии при метастатическом раке толстой кишки не поменялся и в условиях эпидемической вспышки вирусной инфекции. Если функ-

циональный статус пациента низкий (ECOG ближе к 4), то рекомендуется проведение симптоматической терапии. При сниженном функциональном статусе – но если химиотерапевт понимает, что пациент способен перенести системное лечение – можно рекомендовать комбинацию капецитабина или инфузионного режима фторурацила (De Gramont) с бевацизумабом, при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF – антиEGFR-моноклональные антитела. При хорошем функциональном статусе следует определиться с целью терапии. Если мы имеем дело с операбельными метастазами рака толстой кишки, то оптимальным подходом видится удаление метастазов на первом этапе с последующим назначением адьювантной химиотерапии. При этом проведение периоперационной химиотерапии в случае легкоудаляемых очагов увеличивает выживаемость без признаков болезни, но не общую выживаемость (ОР 0,88, 95% ДИ 0,68–1,14,  $p = 0,34$ ) [50]. Периоперационную химиотерапию лучше оставить для резектабельных метастазов с факторами риска. При этом с целью уменьшения числа визитов и длительности пребывания в клинике возможно применение комбинации оксалиплатина с капецитабином, а не режима FOLFOX. Добавление антиEGFR-антител в этой популяции больных к химиотерапии может ухудшить показатели общей выживаемости (ОР 1,45, 95% ДИ 1,02–2,05,  $p = 0,036$ ) [51]. Сравнение предоперационного назначения режима XELOX с бевацизумабом до или после резекции метастазов рака толстой кишки также не выявило преимуществ предоперационной химиотерапии с таргетным агентом ни в отношении выживаемости без прогрессирования, ни в отношении общей выживаемости [52].

В случае наличия неоперабельных метастазов, т. е. когда мы нацелены на достижение контроля болезни, в выборе системной терапии следует ориентироваться на мутационный статус опухоли и ее локализацию. Так, при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF и при локализации опухоли в левых отделах предпочтение отдается комбинации химиотерапии с антиEGFR-антителами, при правосторонней локализации – комбинациям с бевацизумабом. Именно такое разграничение позволяет добиться максимальных показателей общей выживаемости [53]. Однако следует помнить, что антиEGFR-антитела эффективны только в комбинации с режимами FOLFOX или FOLFIRI. При сочетании данного класса таргетных препаратов с режимами химиотерапии на основе пероральных фторпиримидинов или струйным введением фторурацила никакого эффекта в выживаемости не отмечается [54, 55]. Более того, глубина ответа опухоли выше при сочетании данных антител с режимом FOLFOX, а не XELOX [56].

С другой стороны, если необходимо назначить цетуксимаб, учитывая приверженность к урежению визитов пациента в клинику, можно перейти на двухнедельные введения в дозе 500 мг/м<sup>2</sup>. Данный вариант введения фармакокинетически эквивалентен классическому еженедельному введению [57]. Кроме этого, ретроспективное сравнение показателей общей выживаемости 951 пациента с двухнедельным режимом и 1 779 больных с еженедельными введениями не выявило различий [58].

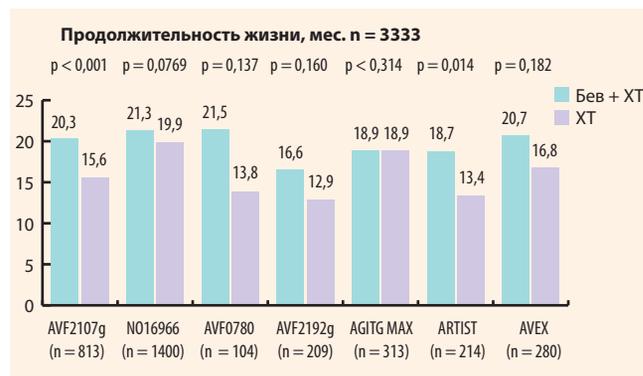
- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в исследованиях с бевацизумабом при метастатическом раке толстой кишки
- **Figure 1.** Survival rate without progression in studies with bevacizumab in metastatic colorectal cancer



Применение же бевацизумаба не ограничивается характером режима химиотерапии. Его добавление увеличивает показатели выживаемости практически всегда (рис. 1, 2). Кроме этого, его можно применять и 1 раз в 3 недели в дозе 7,5 мг/кг в сочетании с режимом XELOX или XELIRI, что становится особенно актуальным в неблагоприятной эпидемической обстановке.

Если мы воспринимаем иммуносупрессивное состояние как фактор высокого риска тяжелого течения вирусной инфекции, то в связи с этим следует рассмотреть опции уменьшения гематологической токсичности применяемых схем химиотерапии. Самый простой вариант – это редукция доз. В 2020-м были представлены результаты ретроспективного сравнительного исследования по применению в первой линии классического режима mFOLFOX6 и его модифицированного варианта – без лейковорина и болюса фторурацила. Сравнительный анализ лечения 133 пациентов показал, что редуцированный вариант режима не уступает mFOLFOX6 ни в отношении медианы выживаемости без прогрессирования (6,64 против 8,12 месяца соответственно, p = 0,787), ни общей выживаемости (21,6 против 29,36, p = 0,395), ни частоты контроля болезни (52,7% против 47,3%, p = 0,44), но при этом практически в 2 раза снизилась частота нейтропении 3–4-й степени (13% против 20%) [59]. Однако это ретроспективный анализ, и полученные данные говорят лишь о том, что у ослабленных пациентов можно спокойно редуцировать дозы химиопрепаратов даже в первой линии лечения. Для большинства же больных можно применять гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (ГКСФ). Однако в случае их применения, учитывая особенности финансирования данной терапевтической опции системой ОМС, необходимо организовать как минимум 5 дополнительных визитов в дневной стационар, что повысит риски инфицирования пациентов в дороге. Поэтому перспективным видится применение пегилированных форм ГКСФ, где достаточно однократного введения препарата за курс. В настоящее время на территории РФ зарегистрированы 3 пролонгированные формы филграстима, успешно доказавшие свою эффективность: эмпагфилграстим («Биокад»), пэгфилграстим

- **Рисунок 2.** Общая выживаемость в исследованиях с бевацизумабом при метастатическом раке толстой кишки
- **Figure 2.** Overall survival rate in studies with bevacizumab in metastatic colorectal cancer



(«Амджен»), липэгфилграстим («Тева»). При этом для больных метастатическим раком толстой кишки было проведено отдельное рандомизированное исследование III фазы по сравнению эффективности пегилированного филграстима и плацебо при применении режимов FOLFOX/FOLFIRI с бевацизумабом. Рандомизировав 845 пациентов, авторы исследования показали, что применение пэгфилграстима значительно уменьшило число случаев фебрильной нейтропении 3–4-й степени в первые 4 курса лечения (2,4% против 5,7% в группе плацебо, ОШ 0,41, p = 0,014) без негативного влияния на частоту объективных эффектов (ОШ 1,15, p = 0,33) и общую выживаемость (ОР 0,94, p = 0,44) [60]. Применение пегилированной формы филграстима видится более актуальным при назначении более гематологически токсичного режима FOLFIRINOX, который остается вариантом выбора при потенциально операбельных метастазах рака толстой кишки, т. к. его назначение ассоциировано с увеличением частоты объективных эффектов, значимой глубиной ответов опухоли и частотой выполнения R0-резекций органов с метастазами [61]. Тем более что в неблагоприятной эпидемической ситуации границы для назначения ГКСФ с целью первичной профилактики фебрильной нейтропении были сдвинуты, и теперь, даже если режим вызывает развитие фебрильных нейтропений у 10–20% больных, их нужно назначать даже без отсутствия факторов риска [62]. Однако при назначении режима FOLFOXIRI следует помнить, что его применение у пациентов старше 70 лет в 84% случаев было ассоциировано с развитием токсичности 3–4-й степени [63]. Поэтому в настоящих условиях лучше воздержаться от назначения интенсивных схем у пациентов старшей возрастной группы.

Во второй линии терапии метастатического рака толстой кишки в условиях повышенного риска инфицирования COVID-19 можно стремиться также переходить на режимы химиотерапии с капецитабином, например на схему XELIRI. Интересно, что первое рандомизированное проспективное исследование по сравнению эффективности XELIRI и FOLFIRI с бевацизумабом показало большую токсичность, особенно в отношении диареи, и меньшую эффективность комбинации иринотекана и капеци-

табина. Причина таких результатов крылась в применяемых дозах – иринотекан 240 мг/м<sup>2</sup> 1 день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут 1–14-й дни [64]. Во втором проспективном исследовании III фазы во второй линии терапии уже применялись дозы иринотекана 200 мг/м<sup>2</sup> 1 день, капецитабина 1600 мг/м<sup>2</sup>/сут 1–14-й дни 1 раз в 3 недели в комбинации с бевацизумабом, что позволило получить тенденцию к улучшению общей выживаемости пациентов в сравнении с режимом FOLFIRI с бевацизумабом (ОР 0,85, 95% ДИ 0,71–1,02) [65]. Более того, последовательность назначения XELOX в первой линии, XELIRI – во второй линии демонстрирует аналогичные показатели общей выживаемости последовательности FOLFOX-FOLFIRI (p = 0,99) [66].

С целью уменьшения токсичности лечения при применении содержащих иринотекан схем во второй линии также можно рассматривать редукции доз препаратов. При этом до настоящего времени у нас не было данных о том, насколько режим FOLFIRI эффективнее монотерапии иринотеканом во второй линии. Только в 2020 г. исследователи из Китая представили результаты такой работы. Пациенты (n = 179) при прогрессировании на оксалиплатин-содержащей химиотерапии первой линии +/- таргетном препарате были рандомизированы на группу FOLFIRI и группу монотерапии иринотеканом в дозе 180 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 недели. Частота ответов не различалась между сравниваемыми группами (5,68% против 5,95% соответственно), так же как и частота контроля болезни (61,36% против 54,76%). Однако редукция дозы препаратов в связи с токсичностью была ниже в группе монотерапии иринотеканом: 7,17% против 13,64%. Данные по выживаемости пока не представлено [67].

Следует уделить внимание и отдельным генетическим вариантам рака толстой кишки. Так, при BRAF-мутированном метастатическом раке толстой кишки по-прежнему стандартом первой линии лечения является применение режима FOLFOXIRI с бевацизумабом. Однако все больше данных о том, что можно применять и обычные двойные комбинации с бевацизумабом [68]. Во второй линии предпочтение следует отдать схемам на основе таргетной терапии без цитотоксических агентов с включением BRAF-ингибитора, антиEGFR-антитела +/- MEK-ингибитора [69].

Для больных с метастатическим раком толстой кишки и высоким уровнем микросателлитной нестабильности

стандартом становится применение иммунотерапии уже в первой линии лечения, без химиотерапии. Так, в исследовании по сравнению пембролизумаба и любого варианта химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI) с таргетным препаратом по выбору исследователя антиPD-1-антитело в монорежиме превосходило стандартное лечение в отношении как частоты объективных эффектов (43,8% против 33,1%), так и выживаемости без прогрессирования (ОР 0,6, 95% ДИ 0,45–0,8, p = 0,0002). При этом частота нежелательных явлений 3–4-й степени была в 3 раза ниже: 22% против 66% в группе химиотерапии [70]. В случае если речь идет о выборе 2-й и последующих линий терапии при опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, можно рассмотреть назначение антиPD-1-антител не только в стандартных дозах, но и в режимах введений 1 раз в 6 недель для пембролизумаба (400 мг) или 1 раз в 4 недели – для ниволумаба (480 мг) [71, 72].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассмотрев отдельные аспекты лечения больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции, мы сформулировали постулаты, аналогичные основным рекомендациям Миланского национального института рака:

- При местнораспространенном раке прямой кишки применять короткий курс ЛТ во всех случаях.
- При ранних стадиях, когда требуется назначение фторпиримидинов или комбинации с оксалиплатином, лучше выбирать капецитабин или XELOX.
- При благоприятном прогнозе III стадии – 4 курса XELOX.
- При метастатической болезни при отсутствии мутаций в генах RAS, BRAF, отсутствии гиперэкспрессии Her-2/neu, левосторонней локализации первичной опухоли – антиEGFR 1 раз в 2 недели с FOLFOX/FOLFIRI.
- При правосторонней локализации, мутациях в генах RAS – XELOX или XELIRI с бевацизумабом.
- При BRAF-мутации – FOLFOXIRI с поддержкой ГКСФ (например, с пегилированной формой).
- Не назначать FOLFOXIRI лицам старше 70 лет [73]. 

Поступила / Received 29.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2020

Принята в печать / Accepted 22.06.2020

## Список литературы / References

1. Zheng R.S., Sun K.X., Zhang S.W., Zeng H.M., Zou X.N., Chen R. et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2019;41:19–28. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
2. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
3. Kamboj M., Sepkowitz K.A. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):589–597. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70069-5.
4. Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020;e200980. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.
5. Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31(7):894–901. doi: 10.1016/jannonc.2020.03.296.
6. Ma J., Yin J., Qian Y., Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30214-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.006.
7. Lou E., Beg S., Bergsland E., Eng C., Khorana A., Kopetz S. et al. Modifying practices in GI oncology in the face of COVID-19: recommendations from expert oncologists on minimizing patient risk. *JCO Oncol Pract*. 2020;OP2000239. doi: 10.1200/OP.20.00239.
8. Marshall J.L., Yarden R.I., Weinberg B.A. Colorectal cancer care in the age of coronavirus: strategies to reduce risk and maintain benefit. *Colorectal Cancer*. 2020;0(0):10.2217/crc-2020-0010. doi: 10.2217/crc-2020-0010.
9. Omarini C., Maur M., Luppi G., Narni F., Luppi M., Dominic M. et al. Cancer treatment during COVID-19 pandemic: do not postpone, do it! *Eur J Cancer*. 2020;133:29–32. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.034.
10. Garassino M.C. *TERAVOLT (Thoracic cancerERs international coVID 19 cOL-laboraTion): First results of a global collaboration to address the impact of*

- COVID-19 in patients with thoracic malignancies. *AAO* 2020. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9045/presentation/10927>.
11. Horn L, Whisenant J.G., Torri V, Huang L.C., Trama A., Paz-Ares L.G. et al. Thoracic cancers international COVID-19 collaboration (TERAVOLT): impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival. *J Clin Oncol* 2020;38(18):LBA111. doi: 10.1200/JCO.2020.38.18\_suppl.LBA111.
  12. Dai M., Liu D., Liu M., Zhou F., Li G., Chen Z. et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783–791. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
  13. Barlesi F., Foulon S., Bayle A. *Outcome of cancer patients infected with COVID-19, including toxicity of cancer treatments*. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Virtual Annual Meeting I; April 27–28, 2020. Plenary session.
  14. Ascierto P.A. *Experience in using oncology drugs in patients with COVID*. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Virtual Annual Meeting I; April 27–28, 2020. Plenary session.
  15. Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T., Turnbull C.D. UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team, Kerr R., Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1919–1926. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9
  16. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., Shyr Y., Rubinstein S.M., Rivera D.R. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395:1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
  17. Miyashita H., Mikami T., Chopra N., Yamada T., Chernyavsky S., Rizk D., Cruz C. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol*. 2020;S0923-7534(20)39303-0. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.006.
  18. Sharpless N.E. *Ensuring cancer research progress during a global pandemic*. 2020 ASCO Virtual Scientific Program. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/191996/video>.
  19. Dinmohamed A.G., Visser O., Verhoeven R.H.A., Louwman M.W.J., van Nederveen F.H., Willems S.M. et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):750–751. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30265-5.
  20. Nagar H., Formenti S.C. Cancer and COVID-19 – potentially deleterious effects of delaying radiotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(6):332–334. doi: 10.1038/s41571-020-0375-1.
  21. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L., Cedermark B., Glimelius B., Gunnarsson U. Swedish rectal cancer trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *Clin Oncol*. 2005;23(24):5644–5650. doi: 10.1200/JCO.2005.08.144.
  22. van Gijn W., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.M.K., Putter H., Wiggers T. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575–582. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
  23. Buljko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A., Michalski W., Bebenek M., Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1215–1223. doi: 10.1002/bjs.5506.
  24. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J., Solomon M., Goldstein D., Joseph D. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3827–3833. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
  25. Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J., Vignal J., Grandjean J.P., Partensky C. et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2396. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2396.
  26. Probst C.P., Becerra A.Z., Aquina C.T., Tejana M.A., Wexner S.D., Garcia-Aguilar J. et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):430–440. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.010.
  27. Lee S.W., Lee J.H., Lee I.K., Oh S.T., Kim D.Y., Kim T.H. et al. The impact of surgical timing on pathologic tumor response after short course and long course preoperative chemoradiation for locally advanced rectal adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2018;50(3):1039–1050. doi: 10.4143/crt.2017.252.
  28. On J., Aly E.H. "Watch and wait" in rectal cancer: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(9):1159–1168. doi: 10.1007/s00384-018-3116-5.
  29. Kwak Y.K., Kim K., Lee J.H., Kim S.H., Cho H.M., Kim D.Y. et al. Timely tumor response analysis after preoperative chemoradiotherapy and curative surgery in locally advanced rectal cancer: A multi-institutional study for optimal surgical timing in rectal cancer. *Radiother Oncol*. 2016;119(3):512–518. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.017.
  30. Lefèvre J.H., Mineur L., Cachanado M., Denost Q., Rouanet P., de Chaisemartin C. et al. Does a longer waiting period after Neoadjuvant radio-chemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer? Three years' follow-up results of the Greccar-6 randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2019;270(5):747–754. doi: 10.1097/SLA.0000000000003530.
  31. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D., Marcet J.E., Cataldo P.A., Varma M.G. et al. Effect of adding mFOLFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957–966. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
  32. Fokas E., Allgäuer M., Polat B., Klautke G., Grabenbauer G.G., Fietkau R. et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3212–3222. doi: 10.1200/JCO.19.00308.
  33. Garcia-Aguilar J., Patil S., Kim J.K., Yuval J.B., Thompson H., Verheij F. et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4008. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4008.
  34. Buljko K., Wyrwicz L., Rutkowski A., Malinowska M., Pietrzak L., Kryński J. et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):834–842. doi: 10.1093/annonc/mdw062.
  35. Ciseł B., Pietrzak L., Michalski W., Wyrwicz L., Rutkowski A., Kosakowska E. et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1298–1303. doi: 10.1093/annonc/mdz186.
  36. Hospers G., Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., Marijnen C., Putter H. et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4006. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4006.
  37. Fernandez L.M., Figueiredo N., Beets G., Valk M.V.D., Bahadoer R., Hilling D. et al. Conditional survival of patients with rectal cancer undergoing Watch and Wait: The risk of recurrence over time. *J Clin Oncol*. 2020;38(4):30. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.30.
  38. Deng Y., Chi P., Lan P., Wang L., Chen W., Cui L. et al. Neoadjuvant modified FOLFOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3223–3233. doi: 10.1200/JCO.18.02309.
  39. Seymour M.T., Morton D. FOXTROT Collaborative Group. FOXTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):3504. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.3504.
  40. Seligmann J.F. FOXTROT Collaborative Group. FOXTROT: neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with or without panitumumab (Pan) for patients (pts) with locally advanced colon cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl):4013. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4013.
  41. Grothey A.F., Sobrero A.F., Shields A.F., Yoshino T., Paul J., Taie J. et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1177–1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709.
  42. Sobrero A.F., Andre T., Meyerhardt J.A., Grothey A., Iveson T., Yoshino T. et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 2020;38(15):4004. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4004.
  43. Iveson T., Sobrero A.F., Yoshino T., Souglakos I., Ou F.S., Meyers J.P. et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15):3501. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.3501.
  44. Федянин М.Ю. Адьювантная терапия больных раком толстой кишки II стадии – трудное решение для химиотерапевта. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3s1):15–22. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-15-22. Fedyanin M.Yu. Adjuvant therapy for patients with colon cancer with stage II – complex decision for medical oncologist. *Zlochachestvennyye opukholi = Malignant tumors*. 2019;9(3s1):15–22. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-15-22.
  45. Biagi J.J., Raphael M., Mackillop W., Kong W., King D., Booth C. The impact of time to adjuvant chemotherapy (AC) on survival in colorectal cancer (CRC): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(4\_suppl 4):364. doi: 10.1200/jco.2011.29.4\_suppl.364.
  46. Petrelli F., Zaniboni A., Ghidini A., Ghidini M., Turati L., Pizzo C. et al. Timing of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal, gastric, and pancreatic cancer. A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):550. doi: 10.3390/cancers11040550.
  47. Jafari A., Dadkhahfar S., Perseh S. Considerations for interactions of drugs used for the treatment of COVID-19 with anti-cancer treatments. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020;151:102982. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102982.
  48. Lorenzo G.D., Troilo R.D., Kozlakidis Z., Busto G., Ingenito C., Buonerba L. et al. COVID 19 therapies and anti-cancer drugs: A systematic review of recent literature [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;152:102991. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102991.
  49. Kanemitsu Y., Shitara K., Mizusawa J., Hamaguchi T., Shida D., Komori K. et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus

- chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 study (IPACS). *J Clin Oncol.* 2020;38(4):7. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.7.
50. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., Poston G.J., Schlag P.M., Rougier P. et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1208–1215. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
  51. Bridgewater J.A., Pugh S.A., Maishman T., Emlinton Z., Mellor J., Whitehead A. et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):398–411. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3.
  52. Takakura Y., Shinozaki K., Ikeda S., Egi H., Hirata Y., Shimomura M. et al. Pre-versus postoperative CAPOX plus bevacizumab (CAPOX-Bev) for resectable liver metastases from colorectal cancer (CLM): A randomized phase II/III trial (HISCO-01). *J Clin Oncol.* 2020;38(15):4021. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4021.
  53. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Modest D.P., Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017;70:87–98. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.
  54. Maughan T.S., Adams R.A., Smith C.G., Meade A.M., Seymour M.T., Wilson R.H. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011;377(9783):2103–2114. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
  55. Guren T.K., Thomsen M., Kure E.H., Sorbye H., Glimelius B., Pfeiffer P. et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *Br J Cancer.* 2017;116(10):1271–1278. doi: 10.1038/bjc.2017.93.
  56. Soda H., Maeda H., Hasegawa J., Takahashi T., Hazama S., Fukunaga M. et al. Multicenter Phase II study of FOLFOX or biweekly XELOX and Eributux (cetuximab) as first-line therapy in patients with wild-type KRAS/BRAF metastatic colorectal cancer: The FLEET study. *BMC Cancer.* 2015;15:695. doi: 10.1186/s12885-015-1685-z.
  57. Taberner J., Ciardiello F., Rivera F., Rodriguez-Braun E., Ramos F.J., Martinelli E. et al. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 2010;21(7):1537–1545. doi: 10.1093/annonc/mdp549.
  58. Pescott C., Batech M., Boutmy E., Ronga P., Lamy F.X. Overall survival of cetuximab administered every two weeks versus weekly in real-world data of U.S. patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(4):23. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.23.
  59. Basilio A., Shah A., Sommerer K., Chehab S., Bottiglieri S.M., Imanirad I. Impact of empirically eliminating 5-fluorouracil (5-FU) bolus and leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line treatment with mFOLFOX6. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):4022. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4022.
  60. Pinter T., Klippe Z., Cesas A., Croitoru A., Decaestecker J., Gibbs P. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Pegfilgrastim in patients receiving first-line FOLFOX/Bevacizumab or FOLFIRI/Bevacizumab for locally advanced or metastatic colorectal cancer: final results of the Pegfilgrastim and Anti-VEGF Evaluation Study (PAVES). *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(2):103–114.e3. doi: 10.1016/j.clcc.2016.08.008.
  61. Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Покатаев И.А., Трякин А.А., Сехина О.В., Чекини Д.А. и др. Применение комбинации FOLFOXiri у больных раком толстой кишки с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы. *Тазовая хирургия и онкология.* 2019;9(4):21–31. doi: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31. Fedyanin M.Y., Polyanskaya E.M., Pokataev I.A., Tryakin A.A., Sekhina O.V. et al. FOLFIRI in patients with colon cancer and isolated non-resectable liver metastases: phase II prospective non-randomized single-center study. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology.* 2019;9(4):21–31. (In Russ.) doi: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31.
  62. Волкова М.И., Гладков О.А., Денгына Н.В., Карасева В.В., Митин Т., Моисеенко В.М. и др. *Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19.* Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/COVID-19>.
  63. Marmorino F., Rossini D., Lonardi S. Impact of age and gender on the safety and efficacy of chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1969–1977. doi: 10.1093/annonc/mdz403.
  64. Pectasides D., Papaxoinis G., Kalogeras K.T., Eleftheraki A.G., Xanthakis I., Maktsori T. et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer.* 2012;12:271. doi: 10.1186/1471-2407-12-271.
  65. Xu R.H., Muro K., Morita S., Iwasa S., Han S.W., Wang W. et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):660–671. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30140-2.
  66. Fukui T., Suzuki K., Ichida K., Takayama Y., Kakizawa N., Muto Y. et al. Sequential administration of XELOX and XELIRI is effective, feasible and well tolerated by patients with metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(6):4947–4952. doi: 10.3892/ol.2017.6100.
  67. Guo W., Zhang X., Wang Y., Zhang W., Liu X., Shen W. et al. FOLFIRI versus irinotecan monodrug as second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients: An open, multicenter, prospective, randomized controlled phase III clinical study. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):4038. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4038.
  68. Cremonini C., Antoniotti C., Stein A., Bendell J.C., Gruenberger T., Masi G. et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus doublets/bev as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of individual patient data (IPD) from five randomized trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):4015. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4015.
  69. Kopetz S., Grothey A., Cutsem E.V., Yaeger R., Wasan H.S., Yoshino T. et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol.* 2020;38(15):4001. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4001.
  70. Andre T., Shiu K.K., Kim T.W., Jensen B.V., Jensen L.H., Punt C.J.A. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(18):LBA4. doi: 10.1200/JCO.2020.38.18\_suppl.LBA4.
  71. Lala M. Abstract CT042. Presented at: *AACR Annual Meeting; April 27–28, 2020* (virtual meeting).
  72. Long G.V., Tykodi S.S., Schneider J.G., Garbe C., Gravis G., Rashford M. et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(11):2208–2213. doi: 10.1093/annonc/mdy408.
  73. Pietrantonio F., Morano F., Nigam M., Corallo S., Antista M., Raimondi A. et al. Systemic Treatment of Patients With Gastrointestinal Cancers During the COVID-19 Outbreak: COVID-19-adapted Recommendations of the National Cancer Institute of Milan [published online ahead of print, 2020 May 23]. *Clin Colorectal Cancer.* 2020;S1533-0028(20)30077-3. doi: 10.1016/j.clcc.2020.05.004.

### Информация об авторе:

**Федянин Михаил Юрьевич**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; РИНЦ: SPIN: 4381-5628; e-mail: fedyaninmu@mail.ru

### Information about the author:

**Mikhail Yu. Fedyanin**, Dr. of Sci. (Med), medical oncologist in oncological department of chemotherapy #2, Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Hematology of the Faculty of Continuing Medical Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia”; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: fedyaninmu@mail.ru