

Комбинация капецитабина, бевацизумаба, гидроксихлорохина и метотрексата при метастатическом колоректальном раке с мутацией в генах RAS

Мусаелян Арам Ашотович^{1,2,3*}, Дыкин Егор Павлович³, Одинцова Светлана Валентиновна^{2,3}, Зарембо Ирина Александровна³, Имянитов Евгений Наумович⁴, Орлов Сергей Владимирович^{1,2,3}

¹ Курчатовский комплекс медицинской приматологии ФГБУ "Национальный исследовательский центр "Курчатовский Институт", Сочи, Россия

² ООО "ЕвроСитиКлиник", Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия



Актуальность:

- У пациентов с метастатическим колоректальным раком с RAS мутацией терапевтические опции ограничены после появления резистентности на фоне режимов химиотерапии на основе оксалиплатина и иринотекана.

Цель:

- Оценить эффективность и безопасность гидроксихлорохина в сочетании с метотрексатом, капецитабином и бевацизумабом по сравнению с регорафенибом у пациентов с рефрактерным метастатическим колоректальным раком (мКРР) с мутациями в генах KRAS или NRAS.

Дизайн исследования NCT06949982

Критерии включения:

- Гистологически подтвержденный диагноз КРР, имеющие отдаленные метастазы.
- Наличие мутаций в гене KRAS либо NRAS
- >2 линий системной терапии на основе оксалиплатина и иринотекана в сочетании с антиангиогенной терапией
- ECOG 0-1

Критерии не включения:

- Тяжелая почечная и печеночная недостаточность
- Наличие клинически значимых кардиальных заболеваний (тяжелая/неконтролируемая стенокардия, сердечная недостаточность 3-4 класс по NYHA, инфаркт миокарда, желудочковые аритмии)
- Наличие не разрешившихся нежелательных явлений 2 и более степени токсичности на фоне предшествующего лечения.

Рандомизация
1:1 (N = 60)

Капецитабин + Бевацизумаб +
Метотрексат +
Гидроксихлорохин (N = 30)

Регорафениб (N = 30)

Первичные конечные точки:

- Частота объективных ответов (ЧОО)
- Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

Вторичные конечные точки:

- Общая выживаемость (ОВ)
- Частота контроля заболевания (ЧКЗ)
- Длительность ответа
- Нежелательные явления, обусловленные лечением

Материалы и методы:

- В проспективное исследование включены 16 пациентов с химиорезистентным мКРР с RAS мутацией были рандомизированы 1:1.
- Исследуемая группа получала комбинированную терапию (гидроксихлорохин (600 мг/сут), метотрексат (5 мг/сут дважды в неделю), капецитабин (1000 мг/м² дважды в день, 14 дней, каждые 3 недели), бевацизумаб (7.5 мг/м² каждые 3 недели)), контрольная группа - регорафениб.
- Конечные точки: частота объективного ответа (ЧОО), контроль заболевания (ЧКЗ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и безопасность.

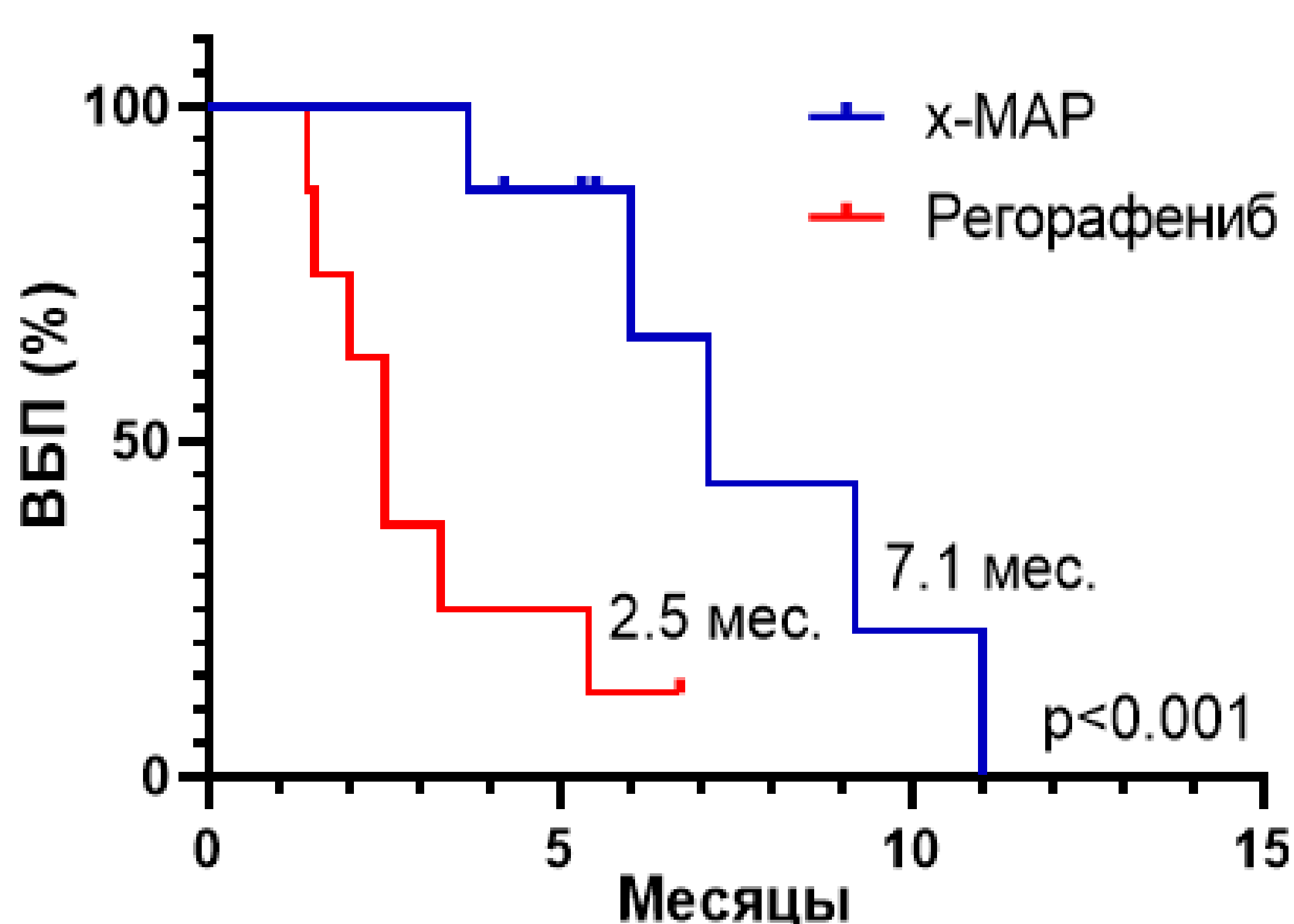
Ответ на терапию согласно RECIST1.1.

	х-МАР (n=8)	Регорафениб (n=8)
Частота объективных ответов	25,0% (2/8)	0% (0/8)
Частота контроля заболевания, % (n)	75,0% (6/8)	37,5% (3/8)

Нежелательные явления, обусловленные лечением

	х-МАР (n=8)	Регорафениб (n=8)
Любые НЯ, обусловленные лечением, n (%)	87.5% (7/8)	100.0% (8/8)
Гипертензия	62.5% (5/8)	50.0% (4/8)
Утомляемость	50.0% (4/8)	25.0% (2/8)
Диарея	50.0% (4/8)	12.5% (1/8)
Нейтропения	25.0% (2/8)	0,0% (0/8)
Ладонно-подошвенный синдром	25.0% (2/8)	25.0% (2/8)
НЯ 3-4 степени, n (%)	50.0% (4/8)	62.5% (5/8)
Гипертензия	25.0% (2/8)	37,5% (3/8)
Диарея	25.0% (2/8)	12.5% (1/8)
Нейтропения	12.5% (1/8)	0,0% (0/8)
Ладонно-подошвенный синдром	12.5% (1/8)	12.5% (1/8)

Кривые выживаемости без прогрессирования на терапии



Результаты:

- Медиана длительности наблюдения составила 7,1 месяц.
- В группе комбинации гидроксихлорохина, метотрексата, капецитабина и бевацизумаба ЧОО составила 25,0% (2/8), ЧКЗ- 75,0% (6/8).
- У пациентов, получавших регорафениб, ЧКЗ наблюдалась в 37,5% (3/8) случаев, ЧОО- 0% (0/8).
- Медиана ВБП в исследуемой группе составила 7,1 месяцев (95% ДИ, 3,3–7,1 месяцев), а в группе регорафениба- 2,5 месяцев (95% ДИ, 1.4–3.1 месяцев) ($p < 0,001$).
- Нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением в группе комбинированной терапии, отмечались у 87,5% (7/8) пациентов; НЯ 3-й степени — у 50,0% (4/8).
- Наиболее частые НЯ 3-й степени: диарея и нейтропения (в обоих случаях- 50%; 2/4). НЯ, связанные с регорафенибом, зарегистрированы в 100,0% (8/8) случаев; НЯ 3-4 степени наблюдались у 62,4% (5/8) пациентов.
- В группе регорафениба НЯ 3-4 степени были следующие: гипертензия (60%; 3/5), ладонно-подошвенный синдром и диарея (в обоих случаях- 20%; 1/5).

Заключение:

По данным предварительного анализа проспективного исследования комбинация капецитабина, бевацизумаба, гидроксихлорохина и метотрексата продемонстрировала преимущество в отношении выживаемости и достижения объективных ответов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Автор для связи: a.musaelyan8@gmail.com