

Феоктистова П.С.¹, Карасева В.В.², Хайленко В.А.^{2,3}, Синельникова О.А.^{2,3}, Жаркова О.В.⁴

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

¹БУ ХМАО-Югры «Нижевартовский онкологический диспансер», 628615, г. Нижневартовск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;

⁴ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», 650036, г. Кемерово, Россия

В последние годы наблюдается значительный прогресс в лечении пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Улучшение показателя медианы общей выживаемости более чем в два раза связано с внедрением клиническую практику новых лекарственных препаратов, работой мультидисциплинарной команды, а также своевременной регистрацией прогрессирования заболевания, назначением комбинированной химиотерапии во второй линии. В статье представлены непосредственные и отдаленные результаты сравнительного исследования, проведенного на базе учреждений онкологического профиля, в которое было включено 122 пациента с диагнозом метастатический рак толстой кишки (мРТК), большая часть больных на первом этапе исследования 87(71,3%) была оперирована, затем всем больным в первой линии лечения была проведена стандартная противоопухолевая химиотерапия по схеме FOLFOX-4, во второй линии – FOLFIRI, две группы пациентов в первой и второй линиях лечения получали комбинацию стандартного режима лечения с молекулярно-направленными препаратами (бевацизумаб, цетуксимаб) в зависимости от биологических характеристик опухоли (наличия или отсутствия мутации гена RAS). Получены следующие результаты: медиана времени до прогрессирования (мВП) для группы FOLFOX-4 составила 12,0 (±1,2) мес.; FOLFOX-4 + бевацизумаб – 20,3 (±1,2) мес., FOLFOX-4 + цетуксимаб – 22,0 (±2,0) мес.; мВП второй линии терапии для группы FOLFIRI + бевацизумаб составила 24,0 (±3,1) мес., FOLFIRI + цетуксимаб – 22,5 (±2,5) мес., FOLFIRI-1 8,0 (±2,4) мес, FOLFIRI-2 6,4 (±2,6) мес; медиана общей продолжительности жизни (мОЖ) для группы FOLFOX-4 составила 49,5 (±2,5) мес.; FOLFOX-4 + бевацизумаб – 45,8 (±2,1) мес.; FOLFOX-4 + цетуксимаб – 37,4 (±2,0) мес.; мОЖ второй линии терапии для группы FOLFIRI + бевацизумаб составила 37,8 (±2,1) мес., FOLFIRI + цетуксимаб – 31,5 (±2,3) мес., FOLFIRI-1 – 26,3 (±1,8) мес., FOLFIRI-2 – 26,2 (±1,9) мес. Приведены данные о нежелательных явлениях, зарегистрированных в ходе лечения пациентов.

Ключевые слова: метастатический рак толстой кишки; первая и вторая линии химиотерапии метастатического рака толстой кишки; таргетная терапия метастатического рака толстой кишки; бевацизумаб; цетуксимаб.

Для цитирования: Феоктистова П.С., Карасева В.В., Хайленко В.А., Синельникова О.А., Жаркова О.В. Таргетная терапия в комбинированном лечении метастатического рака толстой кишки. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (5): 266–273. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-266-273>

Для корреспонденции: Феоктистова Полина Сергеевна, заведующая отделением химиотерапии; 628615, Тюменская область, ХМАО-Югра, г. Нижневартовск, ул. Спортивная, д. 9а. E-mail: paolaf@mail.ru.

Feoktistova P.S.¹, Karaseva V.V.², Khaylenko V.A.^{2,3}, Sinelnikova O.A.^{2,3}, Zharkova O.V.⁴

TARGETED THERAPY IN COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF METASTATIC COLON CANCER

¹KHMAO-Ugra Nizhnevartovsk Oncology Dispensary, Nizhnevartovsk, 628615, Russian Federation;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation;

⁴Regional clinical oncology dispensary, Kemerovo, 650066, Russian Federation

In recent years there has been strong progress in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. The gain of the median of the overall survival (mOS) rate was more than doubled due to the introduction in the clinical practice of new compounds, the work of a multidisciplinary team, the timely registration of the disease progress, prescription of combined chemotherapy in the second line. The article presents the immediate and long-term results of a comparative study carried out on the basis of Oncology Centers, 122 mCRC patients were included, most of these patients – 87(71,3%) had surgery firstly, after that all patients were treated with standard chemotherapy FOLFOX-4 in the first-line treatment and FOLFIRI in the second line treatment, two groups of patients in the first and second lines of treatment received a combination of chemotherapy and targeted agents (bevacizumab, cetuximab), depending on the biological properties of the tumor (RAS-gene mutation status). The following results: metastatic progression-free survival (mPFS) for FOLFOX-4 group accounted for 12.0(±1.2) months; FOLFOX-4 + Bevacizumab – 20.3(±1.2) months, FOLFOX-4 + cetuximab – 22.0(±2.0) months; mPFS for second-line therapy for FOLFIRI + bevacizumab group amounted to 24.0(±3.1) months, FOLFIRI + cetuximab 22.5(±2.5) months, FOLFIRI-1 8.0(±2.4) months, FOLFIRI-2 6.4(±2.6) months; mOS for FOLFOX-4 group was 49.5(±2.5) months; FOLFOX-4 + Bevacizumab – 45.8(±2.1) months; FOLFOX-4 + cetuximab – 37.4(±2.0) months; mOS for second-line therapy for FOLFIRI + bevacizumab group was 37.8(±2.1) months, FOLFIRI + cetuximab – 31.5(±2.3) months, FOLFIRI-1 – 26.3(±1.8) months, FOLFIRI-2 – 26.2(±1.9) months. The adverse events during the treatment of patients are reported.

Key words: metastatic colorectal cancer; the first and second-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer; targeted therapy of metastatic colorectal cancer; bevacizumab; cetuximab.

For citation: Feoktistova P.S., Karaseva V.V., Khaylenko V.A., Sinelnikova O.A., Zharkova O.V. Targeted

therapy in comprehensive management of metastatic colon cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (5): 266–273. (In Russ.). DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-266-273

For correspondence: Polina S. Feoktistova, MD, Head of the Department of Chemotherapy, Nizhneartovsk, 628615, Russian Federation. E-mail: paolaf@mail.ru.

Information about author:

Feoktistova P.S., http:// orcid.org/0000-0002-0340-7119

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The work has no sponsorship.

Received 26 April 2017

Accepted 25 May 2017

В последние годы опубликованы обнадеживающие данные клинических исследований, свидетельствующие об улучшении результатов лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки (мРТК), в соответствии с которыми медиана общей продолжительности жизни пациентов, получивших терапию по поводу мРТК, в настоящее время превышает 20 мес [1–3]. Еще 20 лет назад этот показатель составлял 11–12 мес. при применении одного фторурацила [4]. Таким образом, успех в лечении мРТК измеряется увеличением медианы общей продолжительности жизни более чем в 2 раза. В настоящее время в клиническую практику введено 11 активных препаратов для лечения рака толстой кишки, при этом проблема выбора первой и второй линии терапии в рутинной клинической практике остается актуальной [5].

Химиотерапия первой и второй линии при мРТК в настоящее время предусматривает назначение одного из наиболее активных режимов FOLFOX либо FOLFIRI. Существует также точка зрения, что последовательное применение всех активных режимов может привести к наилучшим результатам – увеличению медианы выживаемости до прогрессирования и частоты объективных эффектов [6–9]. По данным международных исследований, наиболее прогностически благоприятной является группа больных с изолированными метастазами в печени, у которых отсутствуют активирующие мутации в генах *RAS*, получивших лечение, сочетающее терапевтические (химиотерапию и ингибиторы EGFR) и хирургические средства; медиана продолжительности жизни таких больных превышает 50 мес [10].

Цель исследования: улучшение результатов лечения пациентов с мРТК посредством последовательного назначения первой и второй линии противоопухолевой терапии в комбинации с молекулярно-направленной терапией.

Материал и методы

С октября 2008 по август 2014 гг. в исследование было включено 122 пациента с диагнозом метастатический рак толстой кишки (мРТК): 11 (9,0%) пациентов включены ретроспективно, 111 (91,0%) пациентов проспективно; 50% пациентов были с первично метастатической опухолью, 50% с прогрессированием заболевания в различные сроки после первичного лечения. После утверждения протокола исследования (рис. 1) был начат набор пациентов в группу контроля (только химиотерапия по протоколу FOLFOX-4), в это время проводилось тестирование больных для группы FOLFOX-4 + цетуксимаб (определялась *RAS* мутация опухоли). Включение больных производилось на основании стандартных критериев: возраст больных старше 18 лет, подтвержденный морфологически диагноз мРТК, отсутствие предшествующей системной терапии по поводу мРТК, наличие не менее одного измеряемого очага, согласно критериям

RECIST (1.1), общее состояние больных, оцененное по шкале ECOG 0–2, для больных, в группе терапии с включением ингибиторов EGFR, отсутствие мутаций гена *RAS* (*KRAS*, *NRAS*), подписанное добровольное информированное согласие на проведение лечения. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 53 года (26–79); из них 64 (52,5%) мужчины и 58 (47,5%) женщин. Большинство пациентов (78,7%) характеризовались общим удовлетворительным состоянием, которое было оценено по шкале ECOG 0–1 балл, состояние 26 (21,3%) пациентов было оценено как ECOG 2 (табл. 1). Поражение одной метастатической зоны было зарегистрировано у большинства пациентов (69,7%).

После включения в исследование большинству больных, 87 (71,3%), по решению принятому мультидисциплинарной командой (при наличии резектабельной опухоли и отсутствии соматических противопоказаний), были выполнены хирургические вмешательства в разном объеме: резекции печени были выполнены 23 (18,9%) больным, резекции поперечно-ободочной кишки 7 (5,8%) больным, резекции сигмовидной кишки 5 (4,1%) больным, а также резекции части кишки с рецидивной опухолью 2 (1,6%) больным, атипичные резекции легкого 5 (4,1%) больным, гемигепатэктомия 1 (0,8%) больной, низкая резекция прямой кишки 1 (0,8%) больной, комбинированные операции (удаление первичной опухоли и метастазов, либо удаление нескольких метастатических очагов в разных органах) 26 (21,3%) больным, гемиколэктомия 7 (5,8%) больным, трансверзостомия/колостомия 6 (4,9%) больным, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки 2 (1,6%) больным, операция Гартмана 2 (1,6%) больным. Перед началом химиотерапии, пациенты были обследованы, с целью уточнения

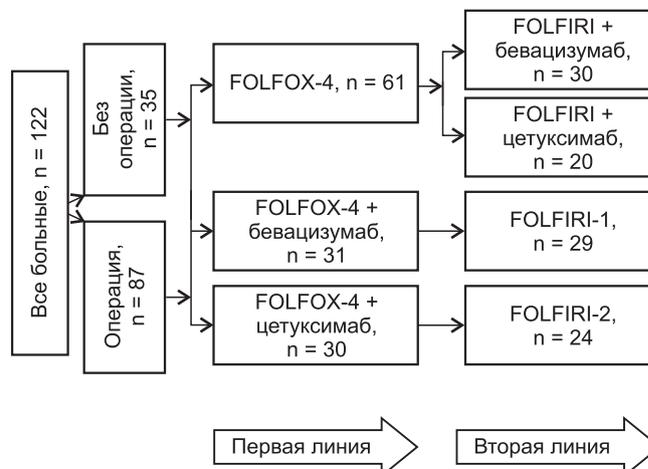


Рис. 1. Схема протокола исследования.

Исходная характеристика трёх групп пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	FOLFOX-4 (n = 61)	FOLFOX-4 + бевацизумаб (n = 31)	FOLFOX-4 + цетуксимаб (n = 30)	Всего (n = 122)
Количество мужчин, n (%)	32 (52,5)	17 (54,8)	15 (50,0)	64 (52,5)
Возраст (среднее), годы, стандартное отклонение, min–max	53,0 ± 8,1 (37–79)	52,0 ± 8,0 (39–74)	53,0 ± 11,0 (26–68)	53,0 ± 8,7 (26–79)
Функциональный статус по ECOG, n (%)				
0 баллов	25 (41,0)	8 (25,8)	7 (23,3)	40 (32,8)
1 балл	25 (41,0)	18 (58,1)	18 (60,0)	61 (50,0)
2 балла	11 (18,0)	5 (16,1)	5 (16,7)	21 (17,2)
Локализация первичной опухоли, n (%)				
Прямая кишка	24 (39,3)	8 (25,8)	9 (30,0)	41 (33,6)
Ободочная кишка	37 (60,7)	23 (72,4)	21 (70,0)	81 (66,4)
Метастазы, n (%)				
Печень	20 (32,8)	18 (58,1)	15 (50,0)	53 (43,4)
В одной доле печени	18 (29,5)	14 (45,2)	11 (36,7)	43 (35,3)
Билобарные метастазы в печени	2 (3,3)	4 (12,9)	4 (13,3)	10 (8,1)
Рецидив	11 (18,0)	2 (6,4)	0	13 (10,6)
Канцероматоз брюшины	2 (3,3)	0	5 (16,7)	7 (10,6)
Лёгкое	6 (9,8)	1 (3,2)	1 (3,3)	8 (6,6)
Забрюшинные лимфоузлы	3 (4,9)	0	0	3 (2,5)
Кости	1 (1,6)	0	0	1 (0,8)
Одна зона метастатического поражения	43 (70,5)	21 (67,7)	21 (70,0)	85 (69,7)
Две зоны метастатического поражения	12 (19,7)	8 (25,8)	6 (20,0)	26 (21,3)
Три и более зон метастатического поражения	6 (9,8)	2 (6,5)	3 (10,0)	11 (9,0)

Таблица 2

Выполненные оперативные вмешательства

Показатель	FOLFOX-4 (n = 61)	FOLFOX-4 + бевацизумаб (n = 31)	FOLFOX-4 + цетуксимаб (n = 30)	Всего (n = 122)
Всего прооперировано, n (%)	42 (68,8)	23 (74,2)	22 (73,3)	87 (71,3)
Гемигепатэктомия, n (%)	1 (1,6)	0	0	1 (0,8)
Резекция печени, n (%)	12 (19,7)	6 (19,4)	5 (16,7)	23 (18,9)
Резекция лёгкого, n (%)	5 (8,1)	0	0	5 (4,1)
Резекция поперечно-ободочной кишки, n (%)	1 (1,6)	2 (6,5)	4 (13,3)	7 (5,8)
Резекция сигмовидной кишки, n (%)	0	2 (6,5)	3 (10,0)	5 (4,1)
Низкая резекция прямой кишки, n (%)	0	0	1 (3,3)	1 (0,8)
Резекция части кишки с рецидивной опухолью, n (%)	2 (3,3)	0	0	2 (1,6)
Комбинированные операции, n (%)	12 (19,7)	9 (29,0)	5 (16,7)	26 (21,3)
Трансверзостомия/колостомия, n (%)	5 (8,2)	0	1 (3,3)	6 (4,9)
Гемиколэктомия, n (%)	2 (3,3)	2 (6,5)	3 (10,0)	7 (5,8)
Операция Гартмана, n (%)	1 (1,6)	1 (3,2)	0	2 (1,6)
БПЭПК*, n (%)	1 (1,6)	1 (3,2)	0	2 (1,6)
Операции не выполнялись, n (%)	19 (31,2)	8 (25,8)	8 (26,7)	35 (28,7)

Примечание. * БПЭПК – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки.

распространенности опухолевого процесса, после чего назначена противоопухолевая терапия. Количество оперированных больных в трёх группах сравнения было сопоставимо, различия между группами статистически не значимы $p > 0,05$ (табл. 2).

Пациенты первой группы (n = 61; 50%) в рамках

настоящего исследования получали только стандартный режим FOLFOX-4. Пациенты второй группы (n = 31; 25,4%) в комбинации с химиотерапией в режиме FOLFOX-4 получали в/в бевацизумаб 5 мг/кг в первый день цикла, перед началом введения цитостатиков, затем каждые две недели. На основании отсутствия мутации

гена *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) была выделена группа больных ($n = 30$; 24,6%), которым в комбинации со стандартной химиотерапией в режиме FOLFOX-4 был назначен цетуксимаб в нагрузочной дозе 400 мг/м² в 1-й день лечения с последующим еженедельным в/в введением поддерживающей дозы 250 мг/м². Мутации гена *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) были оценены стандартным методом секвенирования, и были определены в 2, 3, 4 экзонах и для гена *KRAS*, и для гена *NRAS*.

После каждых 4 курсов (2 месяца) лекарственного противоопухолевого лечения проводилась оценка непосредственного результата по критериям RECIST (1.1) с использованием методик, применявшихся на этапе скрининга: компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости; КТ органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, УЗИ органов малого таза. При появлении жалоб пациента, или других признаков, указывающих на прогрессирование заболевания, обследование пациентов проводилось внепланово. Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи с целью контроля нежелательных явлений проводили еженедельно.

Динамика размеров опухолевых очагов оценивалась на основании сравнения исходного показателя и показателя в момент оценки, измерялся наибольший диаметр наиболее крупного очага, взятого при исходном измерении (в соответствии с RECIST 1.1). Если было выбрано несколько очагов, определяли сумму их наибольших диаметров.

При регистрации прогрессирования заболевания больным назначалась вторая линия противоопухолевой терапии. Все пациенты ($n = 103$) второй линии лечения получили противоопухолевую терапию, основанную на стандартном режиме FOLFIRI.

Во второй линии терапии был выполнен кроссовер: пациентам, не получившим в первой линии молекулярно-направленную терапию, были назначены бевацизумаб, либо цетуксимаб, в зависимости от мутационного статуса гена *RAS* опухоли, а пациентам, получившим молекулярно-направленную терапию в первой линии лечения во второй линии был назначен только стандарт-

ный противоопухолевый режим FOLFIRI (см. рис. 1). Необходимо отметить, что вторая линия лечения была проведена лишь 103 пациентам; 19 пациентов в связи с ухудшением общего состояния, оцененного по шкале ECOG в 3 балла или менее, были переведены на симптоматическую терапию.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.»). Достоверность различий между нормально распределенными количественными показателями вычисляли по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $t > 2,0$; $p < 0,05$, с точностью 95%. Выживаемость больных оценивали с применением метода Каплана–Майера, для сравнения показателей выживаемости использовали лог-ранг-тест (log-rank test), для сравнения малых групп использовали критерий χ^2 Пирсона, точный тест Фишера.

Характеристика больных в группах лечения

Группы больных, включенных в исследование, были сопоставимы по большинству характеристик (см. табл. 1), однако среди больных 2-й группы (FOLFOX-4 + бевацизумаб) достоверно чаще диагностировали метастатическое поражение печени по сравнению с 1-й группой (FOLFOX-4) ($p < 0,03$). Рецидивы опухоли достоверно чаще диагностировали в 1-й группе (FOLFOX-4) по сравнению как со 2-й (FOLFOX-4 + бевацизумаб) ($p < 0,05$), так и с 3-й группой (FOLFOX-4 + цетуксимаб) ($p < 0,01$). Канцероматоз брюшины достоверно чаще диагностировали в 3-й группе (FOLFOX-4 + цетуксимаб) по сравнению как с 1-й (FOLFOX-4), так и со 2-й группой (FOLFOX-4 + бевацизумаб) ($p < 0,05$). Таким образом, исходя из вышеперечисленных характеристик, можно заключить, что 2-я группа пациентов (FOLFOX-4 + бевацизумаб) была прогностически несколько более благоприятной (см. табл. 1).

В 3-ю группу (FOLFOX-4 + цетуксимаб) пациентов включали на основании отсутствия мутации гена *RAS* в опухоли. В 1-й и 2-й группах пациентов мутации *RAS* определены в большинстве случаев (табл. 3). Размеры остаточной опухоли до 2 см чаще регистрировались во

Таблица 3

Характеристика опухоли в трёх группах

Показатель	FOLFOX-4 ($n = 61$)	FOLFOX-4 + бевацизумаб ($n = 31$)	FOLFOX-4 + цетуксимаб ($n = 30$)	Всего ($n = 122$)
Мутация <i>KRAS</i> , n (%)				
Всего протестировано	49 (80,3)	27 (87,1)	30 (100,0)	106 (86,9)
«Дикий» тип	25 (40,1)	11 (35,5)	30 (100,0)	66 (54,1)
Мутация <i>KRAS</i> обнаружена	24 (39,5)	16 (51,6)	0	40 (32,8)
Не тестированы	12 (19,7)	4 (12,9)	0	16 (13,1)
Мутация <i>NRAS</i> , n (%)				
Всего протестировано	49 (80,3)	18 (58,1)	27 (90,0)	94 (77,0)
«Дикий» тип	33 (54,1)	11 (35,5)	27 (90,0)	71 (58,2)
Мутация <i>NRAS</i> обнаружена	16 (26,2)	7 (22,6)	0	23 (18,8)
Не тестированы	12 (19,7)	13 (41,9)	3 (10,0)	28 (23,0)
Размеры остаточной опухоли				
Резекция R0, n (%)	3 (6,9)	2 (6,5)	3 (10,0)	8 (6,6)
До 2 см, n (%)	12 (19,7)	11 (35,5)	4 (13,3)	27 (22,1)
2–5 см, n (%)	26 (42,6)	10 (32,2)	8 (26,7)	44 (36,1)
Больше 5 см, n (%)	20 (32,8)	8 (25,8)	15 (50,0)	43 (35,2)

Таблица 4

Непосредственные результаты терапии первой линии

Показатель	FOLFOX-4 (n = 61)	FOLFOX-4 + бевацизумаб (n = 31)	FOLFOX-4 + цетуксимаб (n = 30)
Полный регресс, n (%)	5 (8,2)	6 (19,3)	5 (16,7)
Частичный регресс, n (%)	10 (16,4)	11 (35,5)	8 (26,7)
Объективный ответ, n (%)	15 (24,6)	17 (54,8)*	13 (43,4)
Стабилизация, n (%)	22 (36,1)	12 (38,7)	10 (33,3)
Клинический ответ, n (%)	37 (60,7)	29 (93,5)*	23 (76,7)
Прогрессирование, n (%)	24 (39,3)*	2 (6,5)	7 (23,3)

Примечание. Здесь и в табл. 5: * – $p < 0,05$ – различия достоверны.

Таблица 5

Отдалённые результаты лечения в трёх группах больных

Показатель	FOLFOX-4 (n = 61)	FOLFOX-4 + бевацизумаб (n = 31)	FOLFOX-4 + цетуксимаб (n = 30)
Медиана времени до прогрессирования, мес.	12,0 ± 1,2*	20,3 ± 1,2	22,0 ± 2,0
Медиана общей продолжительности жизни, мес.	49,5 ± 2,5*	45,8 ± 2,1	37,4 ± 2,0

2-й группе (FOLFOX-4 + бевацизумаб), различия статистически значимы в сравнении как с 1-й (FOLFOX-4) группой ($p < 0,05$), так и с 3-й группой ($p < 0,05$). Размеры опухоли более 5 см более часто регистрировали в 3-й группе (FOLFOX-4 + цетуксимаб), различия статистически значимы в сравнении со 2-й группой (FOLFOX-4 + бевацизумаб) ($p < 0,05$).

Результаты

Непосредственные результаты противоопухолевой терапии первой линии

При оценке непосредственных результатов лечения пациентов в трех группах частота объективного ответа была статистически значимо выше во 2-й группе (FOLFOX-4 + бевацизумаб) и составила 54,8% по сравнению с группой контроля (FOLFOX-4) – 24,6% ($p < 0,005$), различия в частоте объективного ответа между группой контроля (FOLFOX-4) – 24,6% и 3-й группой (FOLFOX-4 + цетуксимаб) – 43,4% оказались статистически незначимыми ($p = 0,075$), также статистически незначимы различия в частоте объективного ответа между группами, получившими молекулярно-направленную терапию: 2-й (FOLFOX-4 + бевацизумаб) – 54,8% и 3-й (FOLFOX-4 + цетуксимаб) – 43,4% ($p > 0,05$). Клинический ответ (контроль роста опухоли) достоверно чаще регистрировали во 2-й группе (FOLFOX-4 + бевацизумаб) – 93,5% по сравнению с группой контроля (FOLFOX-4) – 60,7% ($p < 0,0001$); различия в частоте клинического ответа между 2-й (FOLFOX-4 + бевацизумаб) – 93,5% и 3-й (FOLFOX-4 + цетуксимаб) – 76,7% группой статистически недостоверны ($p > 0,05$) (табл. 4).

Отдаленные результаты противоопухолевой терапии первой линии

Медиана времени до прогрессирования была статистически значимо выше в группах больных, получивших молекулярно-направленную терапию, в сравнении

с группой контроля (FOLFOX-4) как во 2-й группе (FOLFOX-4 + бевацизумаб) в сравнении с 1-й (FOLFOX-4) ($p = 0,0077$), так и в 3-й группе (FOLFOX-4 + цетуксимаб) в сравнении с 1-й (FOLFOX-4) ($p = 0,0077$). Между группами, получившими молекулярно-направленную терапию (2-я: FOLFOX-4 + бевацизумаб, 3-я: FOLFOX-4 + цетуксимаб), различия недостоверны ($p > 0,05$) (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки; табл. 5).

Медиана общей продолжительности жизни от начала лечения первой линии была статистически значимо выше в 1-й (FOLFOX-4) группе в сравнении со 2-й (FOLFOX-4 + бевацизумаб) ($p = 0,015$) и 3-й (FOLFOX-4 + цетуксимаб) группами ($p = 0,0008$). Различия между 2-й и 3-й группами, получившими молекулярно-направленную терапию, недостоверны ($p > 0,05$) (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки; см. табл. 5).

Безопасность проводимого лечения оценивали после каждого курса, частоту симптомов токсичности рассчитывали в процентах от числа больных. Достоверных различий в частоте нейтропении, анемии, тромбоцитопении, слабости, тошноты, рвоты, диареи, сенсорной нейропатии, мукозита, ладонно-подошвенного синдрома, печеночной токсичности в трех группах не выявлено ($p > 0,05$). Спонтанные носовые кровотечения, протеинурия, тромбозы сосудов встречались только во 2-й группе больных (FOLFOX-4 + бевацизумаб), различия были достоверны в сравнении как с 1-й (FOLFOX-4), так и с 3-й (FOLFOX-4 + цетуксимаб) группой ($p < 0,05$). Сыпь, в том числе угревая, встречалась только в 3-й группе больных, получающих цетуксимаб, различия были достоверны в сравнении как с 1-й (FOLFOX-4), так и со 2-й (FOLFOX-4 + бевацизумаб) группой ($p < 0,05$). Данные о нежелательных явлениях 3–4 степени тяжести и нежелательных явлениях любой степени тяжести, зарегистрированных во время проведения первой линии терапии, представлены в табл. 6.

Оценка результатов противоопухолевой терапии второй линии

Вторая линия противоопухолевой терапии была проведена 103 пациентам. Всем больным назначен базовый режим FOLFIRI ± таргетный препарат (см. рис. 1). Сформированы 4 группы пациентов: получавшие FOLFIRI + бевацизумаб ($n = 30$), FOLFIRI + цетуксимаб ($n = 20$), FOLFIRI-1 ($n = 29$; группа больных, получавших в первой линии режим FOLFOX + бевацизумаб), FOLFIRI-2 ($n = 24$; группа больных, получавших в первой линии FOLFOX + цетуксимаб) (см. рис. 1). На момент начала второй линии терапии большинство больных (67%) были в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1 балл). Характеристика больных, получавших вторую линию терапии, представлена в табл. 7.

При оценке непосредственных результатов второй линии терапии объективный и клинический ответ несколько реже регистрировали в группах, получивших только химиотерапию, по сравнению с группами, получившими комбинацию таргетных препаратов и стандартной химиотерапии, но эти различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 8).

Таблица 6

Пациенты с нежелательными явлениями 3–4 степени и любыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в ходе терапии первой линии

Нежелательные явления	Степень выраженности	FOLFOX-4 (n = 61)	FOLFOX-4 + бевацизумаб (n = 31)	FOLFOX-4 + цетуксимаб (n = 30)
Нейтропения, n (%)	3–4	7 (11,5)	4 (12,9)	3 (10,0)
	Всего	28 (45,9)	16 (51,6)	14 (46,7)
Анемия, n (%)	3–4	1 (1,6)	1 (3,2)	1 (3,3)
	Всего	10 (16,4)	9 (29,0)	6 (20,0)
Тромбоцитопения, n (%)	3–4	1 (1,6)	0	0
	Всего	4 (6,5)	2 (6,5)	2 (6,7)
Диарея, n (%)	3–4	2 (3,3)	0	2 (6,7)
	Всего	17 (27,9)	11 (35,5)	12 (40,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	3–4	0	3 (9,7)	0
	Всего	6 (8,2)	10 (32,3)	2 (6,7)
Мукозиты, n (%)	3–4	3 (4,9)	3 (9,7)	2 (6,7)
	Всего	11 (19,7)	7 (22,6)	6 (20,0)
Сыпь, n (%)	3–4	0	0	6 (20,0)
	Всего	0	0	24 (80,0)
Печеночная токсичность, n (%)	3–4	4 (6,5)	3 (9,7)	6 (20,0)
	Всего	36 (59,0)	20 (64,5)	22 (73,3)

Таблица 7

Характеристика пациентов, получавших вторую линию терапии

Показатель	FOLFIRI + бевацизумаб (n = 30)	FOLFIRI + цетуксимаб (n = 20)	FOLFIRI-1 (n = 29)	FOLFIRI-2 (n = 24)	Всего (n = 103)
Количество мужчин, n (%)	16 (53,3)	11 (55,0)	17 (58,6)	13 (54,2)	57 (55,3)
Возраст (среднее), годы, стандартное отклонение, min–max	55,9 ± 1,68 (37–79)	56,6 ± 1,58 (44–70)	55,5 ± 1,46 (40–75)	54,5 ± 2,04 (28–69)	55,6 ± 0,86 (28–79)
Функциональный статус по ECOG, n (%)					
0 баллов	3 (10,0)	2 (10,0)	2 (6,9)	2 (8,3)	9 (8,7)
1 балл	18 (60,0)	11 (55,0)	16 (55,2)	15 (62,5)	60 (58,3)
2 балла	9 (30,0)	7 (35,0)	11 (37,9)	7 (29,2)	34 (33,0)
Локализация опухоли, n (%)					
Прямая кишка	9 (30,0)	11 (55,0)	8 (27,6)	7 (29,2)	35 (34,0)
Ободочная кишка	21 (70,0)	9 (45,0)	21 (72,4)	17 (70,8)	68 (66,0)
Метастазы, n (%)					
Печень	14 (46,7)	7 (35,0)	13 (44,8)	10 (41,7)	44 (42,7)
В одной доле печени	6 (20,0)	2 (10,0)	4 (13,8)	3 (12,5)	15 (14,6)
Билобарные метастазы в печени	8 (26,7)	5 (25,0)	9 (31,0)	7 (29,2)	29 (28,1)
Рецидив	2 (6,7)	1 (5,0)	0	0	3 (2,9)
Канцероматоз брюшины	0	0	0	1 (4,2)	1 (0,9)
Лёгкое	3 (10,0)	0	0	0	3 (2,9)
Одна зона метастатического поражения	19 (63,4)	8 (40,0)	13 (44,8)	11 (45,8)	51 (49,5)
Две зоны метастатического поражения	4 (13,3)	2 (10,0)	6 (20,7)	5 (20,8)	17 (16,5)
Три и более зон метастатического поражения	7 (23,3)	10 (50,0)	10 (34,5)	8 (33,3)	35 (34,0)

Отдаленные результаты противоопухолевой терапии второй линии

Медиана времени до прогрессирования была статистически значимо больше в группах больных, получавших молекулярно-направленную терапию (FOLFIRI +

бевацизумаб и FOLFIRI + цетуксимаб), в сравнении с группами контроля (FOLFIRI-1 и FOLFIRI-2) ($p < 0,001$); различия между группами больных, получивших при второй линии лечения молекулярно-направленную терапию (FOLFIRI + бевацизумаб и FOLFIRI

Непосредственные результаты второй линии терапии

Показатель	FOLFIRI + бевацизумаб (n = 30)	FOLFIRI + цетуксимаб (n = 20)	FOLFIRI-1 (n = 29)	FOLFIRI-2 (n = 24)
Полный регресс, n (%)	1 (3,3)	0	0	0
Частичный регресс, n (%)	6 (20,0)	5 (25,0)	3 (10,4)	4 (16,6)
Объективный ответ, n (%)	7 (23,3)	5 (25,0)	3 (10,4)	4 (16,6)
Стабилизация, n (%)	17 (56,7)	12 (60,0)	17 (58,6)	10 (41,7)
Клинический ответ, n (%)	24 (80,0)	17 (85,0)	20 (69,0)	14 (58,3)
Прогрессирование, n (%)	6 (20,0)	3 (15,0)	9 (31,0)	10 (41,7)

Отдалённые результаты терапии второй линии (4-е группы больных)

Показатель	FOLFIRI + бевацизумаб (n = 30)	FOLFIRI + цетуксимаб (n = 20)	FOLFIRI-1 (n = 29)	FOLFIRI-2 (n = 24)
Медиана времени до прогрессирования, мес	24,0 ± 3,1	22,5 ± 2,5	8,0 ± 2,4	6,4 ± 2,6
Медиана общей продолжительности жизни, мес	37,8 ± 2,1	31,5 ± 2,3	26,3 ± 1,8	26,2 ± 1,9

+ цетуксимаб), недостоверны ($p > 0,05$) (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки; табл. 9).

Медиана общей продолжительности жизни от начала второй линии терапии была больше в группах больных, получивших молекулярно-направленную терапию (FOLFIRI + бевацизумаб и FOLFIRI + цетуксимаб). Статистически достоверные различия были зарегистрированы между 1-й (FOLFIRI + бевацизумаб) и 3-й (FOLFIRI-1)

группой ($p < 0,001$, а также между 1-й (FOLFIRI + бевацизумаб) и 4-й (FOLFIRI-2) группой ($p < 0,001$). Различия по медиане общей продолжительности жизни между 2-й группой (FOLFIRI + цетуксимаб) и группами, получившими только режим FOLFIRI (FOLFIRI-1 и FOLFIRI-2), не достигли статистической значимости ($p > 0,05$), также не выявлено статистически значимых различий между двумя группами, получившими при второй линии лече-

Пациенты с нежелательными явлениями 3–4 степени и любыми нежелательными явлениями, зарегистрированными в ходе терапии второй линии

Нежелательные явления	Степень выраженности	FOLFIRI + бевацизумаб (n = 30)	FOLFIRI + цетуксимаб (n = 20)	FOLFIRI-1 (n = 29)	FOLFIRI-2 (n = 24)
Нейтропения, n (%)	3–4	8 (26,7)	5 (25,0)	8 (27,6)	5 (20,8)
	Всего	23 (76,7)	15 (75,0)	18 (62,1)	15 (62,5)
Анемия, n (%)	3–4	1 (3,3)	1 (5,0)	2 (6,9)	1 (4,2)
	Всего	11 (36,6)	9 (45,0)	12 (41,4)	9 (37,5)
Тромбоцитопения, n (%)	3–4	2 (6,7)	1 (5,0)	1 (3,5)	2 (8,3)
	Всего	8 (26,7)	5 (25,0)	6 (20,7)	6 (25,0)
Слабость, n (%)	3–4	4 (13,3)	0	1 (3,4)	1 (4,2)
	Всего	15 (50,0)	11 (55,0)	17 (58,6)	12 (50,0)
Тошнота, n (%)	3–4	1 (3,3)	2 (10,0)	0	0
	Всего	17 (56,6)	14 (70,0)	15 (51,7)	12 (50,0)
Диарея, n (%)	3–4	1 (3,3)	1 (5,0)	1 (3,5)	1 (4,2)
	Всего	10 (33,3)	8 (40,0)	12 (41,4)	10 (41,7)
Печёночная токсичность, n (%)	3–4	6 (20,0)	4 (20,0)	2 (6,9)	1 (4,2)
	Всего	22 (73,3)	14 (70,0)	18 (62,1)	12 (50,0)
Сенсорная нейропатия, n (%)	3–4	1 (3,3)	0	0	0
	Всего	9 (30,0)	6 (30,0)	6 (20,7)	5 (20,8)
Мукозит, n (%)	3–4	1 (3,3)	1 (5,0)	0	0
	Всего	9 (30,0)	6 (30,0)	10 (34,5)	7 (29,2)
Сыпь, n (%)	3–4	0	4 (20,0)	0	0
	Всего	0	15 (75,0)	0	0

ния молекулярно-направленную терапию: 1-й (FOLFIRI + бевацизумаб) и 2-й (FOLFIRI + цетуксимаб) ($p = 0,3$) (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки; см. табл. 9).

Достоверных различий в частоте нейтропении, анемии, тромбоцитопении, слабости, тошноты, рвоты, диареи, сенсорной нейропатии, мукозита, ладонно-подошвенного синдрома, печеночной токсичности в 4-х группах не выявлено ($p > 0,05$). Спонтанные носовые кровотечения, протеинурия, тромбоэмболия сосудов встречались только в 1-й группе больных (FOLFIRI + бевацизумаб). Сыпь, в том числе угревая, наблюдалась только во 2-й группе больных, получающих цетуксимаб (табл. 10). Таким образом, можно сделать вывод, что молекулярно-направленная терапия не ухудшает переносимость химиотерапии второй линии.

Обсуждение

Лечение мРТК в настоящее время должно выполняться с применением молекулярно-направленной терапии, что значительно улучшает непосредственные и отдалённые результаты [11]. Исходя из данных, полученных в этом исследовании, можно говорить об эффективности молекулярно-направленной терапии и первой, и второй линии при мРТК. Также необходимо отметить следующую закономерность: добавление молекулярно-направленной терапии ко второй линии лечения улучшает общую продолжительность жизни всей группы больных (популяция больных, получивших две линии терапии). Результаты проведённого исследования сопоставимы по показателю медианы общей продолжительности жизни (для прогностически благоприятной категории больных) с данными зарубежных исследований [12–14]. В общем, пациенты, принявшие участие в нашем исследовании, могут быть отнесены к группе благоприятного прогноза, так как большинство из них на момент включения в протокол были в удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл) – 96(78,7%), у 53(43,4%) больных имелись метастазы в печень как единственное проявление метастатической болезни, из них у 43(35,3%) выявлены метастазы только в одну долю печени. Немаловажным, на наш взгляд, для прогноза было то, что 87(71,3%) больных были прооперированы до начала химиотерапии (группа больных 0 либо 1, согласно консенсусу ESMO (2014), а максимальный размер опухоли у большинства больных – 71(58,2%) – составил 0–5 см. При этом следует отметить, что больные, принявшие участие в исследовании, получали длительное, последовательное, противоопухолевое лечение с использованием наиболее активных препаратов (концепция «continuum of care» [15]), а также все пациенты в ходе либо первой, либо второй линии терапии получили молекулярно-направленное лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Grothey A., Sugrue M.M., Purdie D.M., Dong W., Sargent D., Hedrick E., Kozloff M. Bevacizumab beyond first progression in associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(33): 5326–34. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.3212.
- Van Cutsem E., Rivera F., Berry S. et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann. Oncol.* 2009; 20(11): 1842–7. DOI:10.1093/annonc/mdp233.
- Cohn A.L., Beckaii-Saab T., Bendell J.C. Clinical outcomes in bevacizumab (BV) – treated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from ARIES observational cohort study (OCS) and confirmation of BRiTE data on beyond progression (BBP). *J. Clin. Oncol.* 2010: abstr 3596.
- Weitz J., Koch M., Debus J. et al. Colorectal cancer. *Lancet.* 2005; 365: 153–65.
- Falcone A. Treatment goals: What should we be aiming for? Alfredo Falcone – 2016.–WCGIC–mCRC–symp 03.
- Douillard J., Cunningham D., Roth A. et al. Irinotecan combined with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomised trial. *Lancet.* 2000; 355: 1041–7.
- De Gramont A., Figure A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2938–47.
- Tournigand C., André T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 229–37.
- Grothey A., Sargent D., Goldberg R. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil, leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1209–14.
- Douillard J.Y., Siena S., Peeters M. et al. Impact of early tumor shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51: 1231–42.
- Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology.* 2016: 1–38. doi:10.1093/annonc/mdw235
- Venook, A. Niedzwiecki, D., Lenz, H.J. CALGB/SWOG 80405 Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J. Clin. Oncol.* 2014. – 32 – 5s (ESMO – 2014. – abstract 5010)
- Heinemann V., von Weikersthal L-F., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 14: 1470–2045.
- Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tyulyandin S.A. First-line treatment of patients with metastatic inoperable colorectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya.* 2014; (4): 12–5. (in Russian) / Федянин, М.Ю. Трякин, А.А., Тюляндин, С.А. Первая линия лечения больных метастатическим неоперабельным раком толстой кишки. *Онкологическая колопроктология.* 2014; (4): 12–5.
- Artamonova E.V., Manzyuk L.V. Optimization second-line treatment of metastatic colorectal cancer: new opportunities for targeted therapy. *Consilium Medicum.* 2016; 1. http://con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-01-2016/optimizatsiya_vtoroy_linii_lecheniya_metastaticheskogo_kolorektalnogo_raka_novye_vozmozhnosti_target/ (in Russian) / Артамонова Е.В., Манзюк Л.В. Оптимизация второй линии лечения метастатического колоректального рака: новые возможности таргетной терапии. *Consilium Medicum.* 2016; 1. Режим доступа: http://con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-01-2016/optimizatsiya_vtoroy_linii_lecheniya_metastaticheskogo_kolorektalnogo_raka_novye_vozmozhnosti_target/

Поступила 26.04.17
Принята к печати 25.05.17

К ст. П.С. Феоктистовой и соавт.

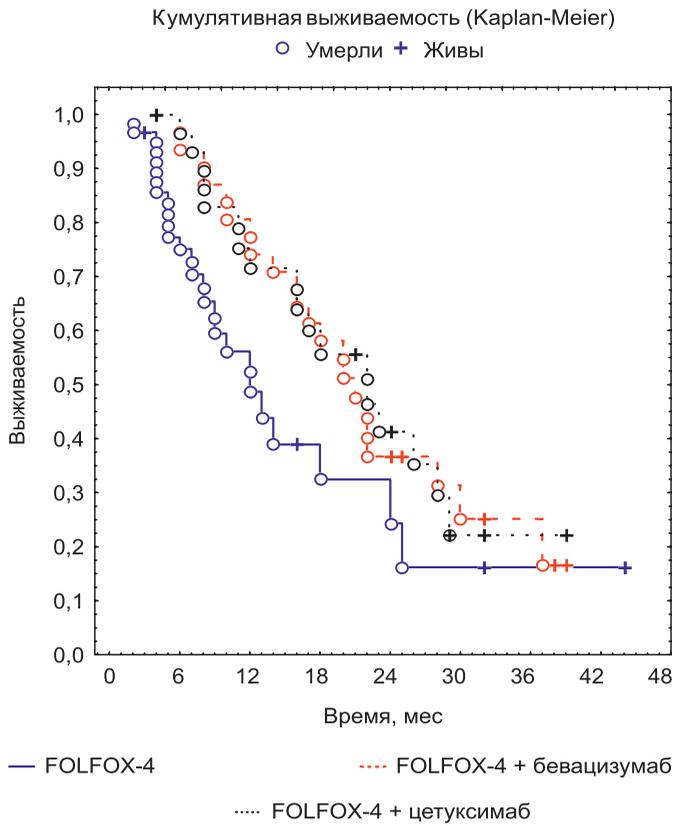


Рис. 2. Время до прогрессирования, первая линия терапии.

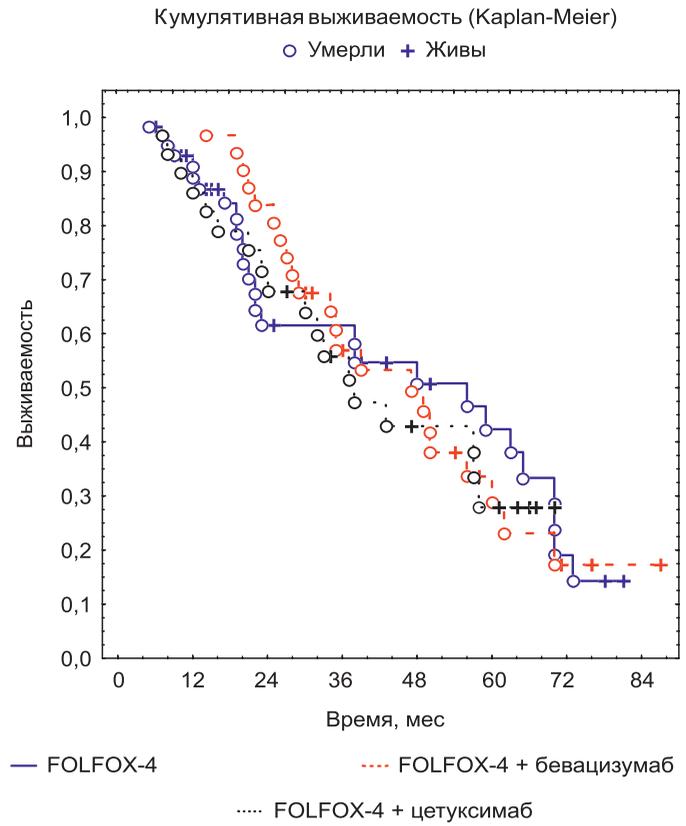


Рис. 3. Общая продолжительность жизни от начала первой линии терапии.

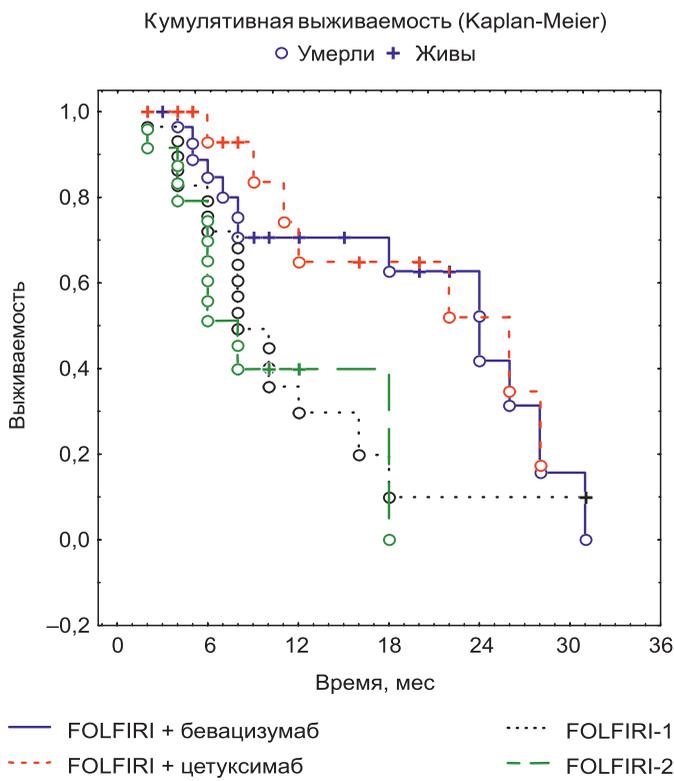


Рис. 4. Время до прогрессирования, вторая линия терапии.

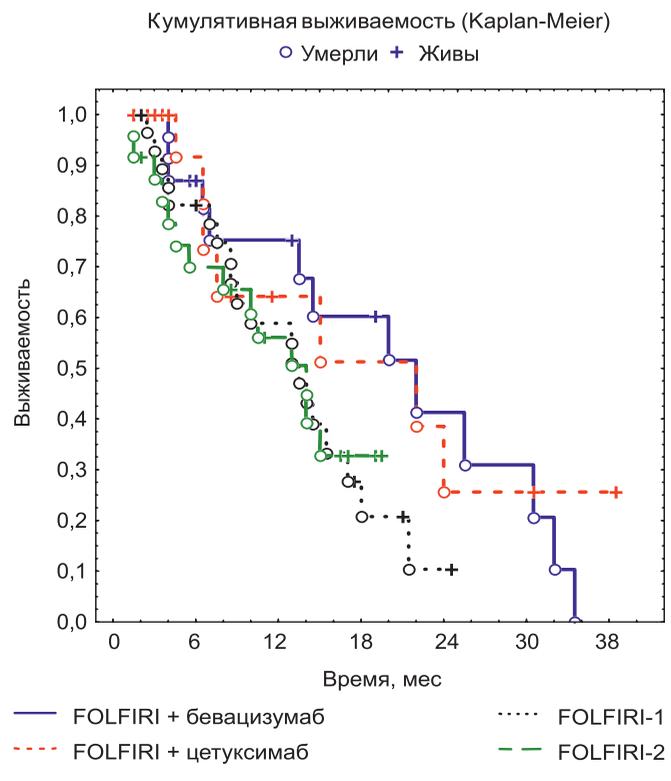


Рис. 5. Общая продолжительность жизни от начала второй линии терапии.