

Эффективность оксалиплатинсодержащих режимов химиотерапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса гена KRAS

М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукеева, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, С.С. Гордеев, М.Д. Будурова, З. Мамедли, Д.В. Подлужный, Н.А. Козлов, С.А. Тюляндин
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

Цель исследования – изучить эффективность режимов FOLFOX и XELOX у больных метастатическим раком толстой кишки (РТК) в зависимости от мутационного статуса гена KRAS и локализации первичной опухоли.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ проспективно ведущейся базы больных метастатическим РТК. Были отобраны пациенты с известным мутационным статусом гена KRAS, получавшие химиотерапию режимами FOLFOX или XELOX без таргетных препаратов. В качестве основных критериев эффективности рассматривали выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость.

Результаты. Критериям отбора соответствовали 157 пациентов. При «диком» типе гена KRAS режим FOLFOX был более эффективным: медиана ВБП составила 10 мес против 8 мес в группе с режимом XELOX (отношение рисков (ОР) = 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,4–1,2; $p = 0,1$). При этом значимых различий в медиане продолжительности жизни получено не было: 37 и 38 мес соответственно (ОР = 1,1; 95 % ДИ 0,6–2,1; $p = 0,6$). При мутации в гене KRAS также сохранялась тенденция к большей эффективности режима FOLFOX: медиана ВБП составила 9 мес против 5 мес в группе с режимом XELOX (ОР = 0,6; 95 % ДИ 0,3–1,2; $p = 0,1$; p по Бреслоу = 0,04). При этом различий в медиане продолжительности жизни получено не было: 33 и 23 мес соответственно (ОР = 0,8; 95 % ДИ 0,4–1,6; $p = 0,5$).

Выводы. Не подтверждена взаимосвязь мутационного статуса гена KRAS и ответа на тот или иной режим химиотерапии. В то же время выявлено, что применение режима FOLFOX ассоциировано с большей частотой достижения объективного эффекта и более высокой медианой ВБП в сравнении со схемой XELOX в 1-й линии терапии больных метастатическим РТК.

Ключевые слова: рак толстой кишки, мутация в гене KRAS, химиотерапия, оксалиплатин

Для цитирования: Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Покатаев И.А. и др. Эффективность оксалиплатинсодержащих режимов химиотерапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса гена KRAS. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):34–41.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-34-41

Efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy regimens depending on the KRAS mutation status

M. Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. El'snukaeva, I.A. Pokataev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova, S.S. Gordeev, M.D. Budurova, Z. Mamedli, D.V. Podluzhnyy, N.A. Kozlov, S.A. Tyulyandin
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to determine the efficacy of 2 oxaliplatin-based chemotherapy regimens (FOLFOX and XELOX) for metastatic colorectal cancer (CRC) depending on the KRAS mutation status and primary tumor location.

Materials and methods. We performed retrospective analysis of the data on patients with metastatic CRC taken from a prospective database. We included patients with known KRAS mutation status that received either FOLFOX or XELOX without targeted drugs. Progression-free survival (PFS) was used as a main criterion in estimating treatment efficacy.

Results. The inclusion criteria were met by 157 patients. The FOLFOX regimen was more effective in patients with wild-type KRAS CRC: median PFS was 10 months versus 8 months in the XELOX group (hazard ratio (HR) = 0.7; 95 % confidence interval (CI) 0.4–1.2; $p = 0.1$). However, we observed no significant differences in median life expectancy between these groups: it was 37 and 38 months respectively (HR = 1.1; 95 % CI 0.6–2.1; $p = 0.6$). Similar trends were observed in patients bearing KRAS mutations: median PFS in the FOLFOX group was 9 months vs 5 months in the XELOX group (HR = 0.6; 95 % CI 0.3–1.2; $p = 0.1$; p value by Breslow – Day test = 0.04). No differences in median life expectancy between these groups were observed: 33 and 23 months respectively (HR = 0.8; 95 % CI 0.4–1.6; $p = 0.5$).

Conclusion. We failed to find an association between the KRAS mutation status and response to a particular chemotherapy regimen. We found that patients with metastatic CRC receiving the FOLFOX regimen were more likely to achieve objective responses and demonstrated higher median PFS than patients on the XELOX regimen.

Key words: colon cancer, KRAS gene mutations, chemotherapy, oxaliplatin

For citation: Fedyanin M. Yu., El'snukaeva Kh.Kh.-M., Pokataev I.A. et al. Efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy regimens depending on the KRAS mutation status. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):34–41.

Введение

За последние годы в лечении диссеминированного рака толстой кишки достигнут значительный прогресс. Средняя продолжительность жизни больных увеличилась с 4–6 мес при проведении симптоматической терапии первоначально до 12 мес при использовании различных режимов, включающих 5-фторурацил, 18–20 мес – при назначении комбинаций с включением иринотекана и оксалиплатина и 20–24 мес – в случае присоединения к химиотерапии (ХТ) таргетных препаратов [1]. В определенных подгруппах пациентов («дикий» тип генов RAS, локализация опухоли в левой половине толстой кишки) возможно достижение медианы продолжительности жизни в 30 мес при условии получения большинством больных таргетных препаратов в 2 линиях терапии [2]. В то же время по результатам исследования CALGB/SWOG 80405 отмечено влияние локализации первичной опухоли не только на прогноз болезни, но и на эффективность комбинации ХТ с тем или иным таргетным препаратом. Так, даже при «диком» типе гена KRAS добавление цетуксимаба к ХТ в 1-й линии было эффективнее бевацизумаба только при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки (медиана продолжительности жизни составила 36 мес против 31,4 мес соответственно), тогда как при поражении опухолью правых отделов кишки роль цетуксимаба была не столь однозначна: 16,7 мес против 24,2 мес в группе с бевацизумабом. Не отмечено зависимости между чувствительностью опухоли к тому или иному режиму ХТ (FOLFOX или FOLFIRI) и локализацией первичной опухоли [3]. При этом анти-EGFR-антитела по неизвестной пока причине улучшают отдаленные результаты лишь при сочетании с режимами на основе инфузионного 5-фторурацила (FOLFOX, FOLFIRI), но не струйного [4] или

капецитабина (XELOX) [5]. Тем не менее в литературе встречаются спорные данные по вопросу, одинаково ли эффективны режимы FOLFOX и XELOX в зависимости от мутационного статуса гена KRAS и локализации первичной опухоли. Так, T. Buchler и соавт., проведя ретроспективное сравнение 1-й линии терапии по схемам FOLFOX + бевацизумаб и XELOX + бевацизумаб при метастатическом раке толстой кишки, выявили их неодинаковую эффективность в зависимости от мутационного статуса гена KRAS у пациентов [6].

Цель настоящего исследования – выяснить, имеются ли различия в эффективности режимов FOLFOX и XELOX в зависимости от мутационного статуса гена KRAS у пациентов и локализации первичной опухоли.

Материалы и методы

Критериями включения пациентов в исследование явились известный мутационный статус гена KRAS и 1-я линия терапии по схеме XELOX или FOLFOX (режимы ХТ представлены в табл. 1) без таргетных препаратов.

В качестве основных критериев эффективности рассматривались выживаемость без прогрессирования (ВБП), рассчитывавшаяся с момента начала ХТ до прогрессирования заболевания и/или смерти пациента по любой причине или даты его последнего наблюдения, и общая выживаемость (ОВ), рассчитывавшаяся с момента начала ХТ до даты смерти пациента по любой причине или даты его последнего наблюдения. Ситуацию, когда пациент не умер и при этом не имел прогрессирования заболевания, рассматривали как цензурированное событие. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью log-rank-теста и по методу Бреслоу. Для сравнения групп

Таблица 1. Режимы химиотерапии

Table 1. Chemotherapy regimens

Схема терапии Treatment regimen	Препараты Chemotherapeutic agents	Применение Administration
mFOLFOX6	Оксалиплатин 85 мг/м ² поверхности тела внутривенно капельно в 1-й день, лейковорин 400 мг/м ² внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил 400 мг/м ² внутривенно струйно в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м ² внутривенно 46-часовая инфузия Oxaliplatin 85 mg/m ² /body surface given as an intravenous drip infusion on day 1; leucovorin 400 mg/m ² given as an intravenous drip infusion on day 1; 5-fluorouracil 400 mg/m ² given as an intravenous stream infusion on day 1; 5-fluorouracil 2400 mg/m ² given as a 46-hour continuous intravenous infusion	Один раз в 2 нед Once every 2 weeks
XELOX	Оксалиплатин 130 мг/м ² внутривенно капельно в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² /сут внутрь с 1-го по 14-й день Oxaliplatin 130 mg/m ² given as an intravenous drip infusion on day 1; capecitabine 2000 mg/m ² /day intravenously from day 1 until day 14	Один раз в 3 нед Once every 3 weeks

больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, при небольших выборках (≤ 5 пациентов) использовали метод Фишера. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали t -критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – тест Манна–Уитни. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SPSS® Statistics v. 20 (IBM, США).

Результаты

Вышеперечисленным критериям соответствовали 157 пациентов, которые получали лечение в отделении клинической фармакологии и ХТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2005 по 2015 г. Характеристики пациентов в зависимости от режима ХТ и статуса гена *KRAS* представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, среди больных с «диким» типом гена *KRAS*, получавших режим FOLFOX, первичная опухоль чаще локализовалась в правых отделах ободочной кишки, уровень СА 19–9 перед началом 1-й линии ХТ чаще был известен. По остальным показателям группы были полностью сопоставимы.

Проведен анализ ВБП (рис. 1) и ОВ (рис. 2). Отмечено, что режим FOLFOX был более эффективным при «диком» типе гена *KRAS*: медиана ВБП составила 10 мес против 8 мес в группе с режимом XELOX (отношение рисков (ОР) = 0,7; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,4–1,2; $p = 0,1$), объективный эффект также чаще достигался при режиме FOLFOX: 43,8 % против 22,6 % ($p = 0,08$). При этом значимых различий в медиане продолжительности жизни получено не было: 37 и 38 мес соответственно (ОР = 1,1; 95 % ДИ 0,6–2,1; $p = 0,6$).

При изучении влияния режима ХТ на выживаемость в зависимости от локализации первичной опухоли отмечено, что медиана ВБП была выше среди пациентов, получавших режим FOLFOX, при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки. Различий в ОВ по-прежнему получено не было (табл. 3).

При сравнении характеристик больных с мутацией в гене *KRAS* (см. табл. 2) выявлено, что в группе с режимом FOLFOX несколько большее число больных имели IV стадию на момент диагностирования заболевания, реже назначалась адьювантная ХТ, чаще выявлялось изолированное поражение печени метастазами, но это не повлияло на частоту выполнения операций по поводу удаления метастазов.

Проведен анализ ВБП среди пациентов с мутацией в гене *KRAS* (рис. 3) в 1-й линии ХТ и ОВ в зависимости от режима ХТ (рис. 4). Сохранялась тенденция к большей эффективности режима FOLFOX: медиана ВБП составила 9 мес против 5 мес в группе с режимом

XELOX (ОР = 0,6; 95 % ДИ 0,3–1,2; $p = 0,1$, p по Бреслоу = 0,04), объективный эффект также чаще достигался при режиме FOLFOX: 53,8 % против 15 % ($p < 0,01$). При этом различий в медиане продолжительности жизни получено не было: 33 и 23 мес соответственно (ОР = 0,8; 95 % ДИ 0,4–1,6; $p = 0,5$).

При изучении влияния режима ХТ на выживаемость в зависимости от локализации первичной опухоли отмечено, что режим FOLFOX, как и при «диком» типе гена *KRAS*, наиболее эффективен в отношении ВБП при локализации опухоли в левых отделах толстой кишки. Различий в ОВ по-прежнему получено не было (табл. 4).

Обсуждение

Проведенный нами ретроспективный анализ проспективно ведущейся базы пациентов показал, что применение режима FOLFOX по сравнению со схемой XELOX ассоциировано с большей частотой достижения объективного эффекта и более высокой медианой ВБП в 1-й линии ХТ независимо от мутационного статуса гена *KRAS*, но при условии локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки. Это не противоречит, а дополняет результаты исследования T. Buchler и соавт., которые также ретроспективно сравнили эффективность терапии 1-й линии по схемам FOLFOX + бевацизумаб или XELOX + бевацизумаб и отметили отсутствие различий в ОВ при наличии у пациентов мутации гена *KRAS* (медианы ОВ 31,5 и 28,4 мес соответственно, $p = 0,3$), однако обнаружили тенденцию к преимуществу режима FOLFOX в отношении ВБП (медианы ВБП 12,7 и 10 мес соответственно, $p = 0,08$). В то же время при «диком» типе гена *KRAS* была обратная ситуация: режим XELOX демонстрировал тенденцию к улучшению ОВ (медианы ОВ 31,3 и 38,8 мес соответственно, $p = 0,09$), но различий в отношении ВБП не наблюдалось (медианы ВБП 10,8 и 11,1 мес соответственно, $p = 0,59$). Во всей же популяции больных эффективность режимов FOLFOX + бевацизумаб и XELOX + бевацизумаб в отношении ВБП и ОВ не различалась. Однако следует отметить, что в группе FOLFOX число больных с синхронными метастазами (M1) и низким функциональным статусом было значимо больше [6].

Таким образом, можно сказать, что режим FOLFOX «подтягивает» выживаемость больных неблагоприятной прогностической группы до уровня выживаемости пациентов из группы благоприятного прогноза, получавших режим XELOX. Этому можно найти подтверждение и в результатах проспективного исследования TREE-1 [7].

В этом контексте интересно рассмотреть и результаты исследования NO16966, в котором больные получали режимы FOLFOX или XELOX с добавлением или без добавления бевацизумаба (7,5 мг/кг каждые 2 нед). Комбинация с бевацизумабом привела к достоверному

Таблица 2. Характеристики включенных в исследование пациентов

Table 2. Patient characteristics

Показатель Parameter	«Дикий» тип гена KRAS Patients with wild-type KRAS gene		p	Мутация в гене KRAS Patients with KRAS gene mutations		p
	Терапия по схеме XELOX (n = 55) XELOX regimen (n = 55)	Терапия по схеме FOLFOX (n = 36) FOLFOX regimen (n = 36)		Терапия по схеме XELOX (n = 32) XELOX regimen (n = 32)	Терапия по схеме FOLFOX (n = 33) FOLFOX regimen (n = 33)	
Средний возраст, лет (минимум–максимум, σ) Mean age, years (minimum–maximum, σ)	56 (31–75, 10)	59 (38–76, 10)	0,1	58 (30–73, 11)	61 (31–79, 11)	0,1
Мужской пол, n/% Male gender, n/%	25/45,5	17/47,2	0,9	8/25,0	16/48,5	0,09
Локализация первичной опухоли, n/%: Primary tumor location, n/%:						
правые отделы толстой кишки right colon	7/12,7	13/36,1	0,02	8/25,0	6/18,2	0,5
левые отделы толстой кишки left colon	27/49,1	14/38,9		12/37,5	17/51,5	
прямая кишка rectum	21/38,2	9/25,0		12/37,5	10/30,3	
Степень дифференцировки опухоли, n/%: Tumour differentiation grade, n/%:						
низкая low	9/17,3	6/17,0	0,5	1/3,3	3/9,1	0,7
умеренная intermediate	31/59,6	20/57,1		24/80,0	25/75,8	
высокая high	5/9,6	1/2,9		2/6,7	3/9,1	
неизвестна unknown	7/13,5	9/25,0		3/10,0	2/6,1	
Стадия, n/%: Stage, n/%:						
I	5/9,1	0	0,06	0	0	<0,01
II	12/21,8	6/16,7		9/28,1	6/18,2	
III	12/21,8	3/8,3		14/43,8	6/18,2	
IV	25/45,5	26/72,2		7/21,9	20/60,6	
неизвестна unknown	1/1,8	1/2,8		2/6,2	1/3,0	
Удаление первичной опухоли в анамнезе, n/% Primary tumor removed earlier, n/%	48/88,9	28/77,8	0,1	30/96,8	27/84,4	0,09
Адьювантная химиотерапия, n/% Adjuvant chemotherapy, n/%	10/18,2	6/16,7	0,9	10/31,2	3/9,1	0,03
Уровень раково-эмбрионального антигена на момент начала 1-й линии терапии, n/%: Serum level of oncofetal antigen upon initiation of first-line chemotherapy, n/%:						
<5 нг/мл <5 ng/mL	2/3,6	6/16,7	0,06	2/6,2	0	0,2
≥5 нг/мл ≥5 ng/mL	13/23,6	18/50,0		12/37,5	20/60,6	
неизвестен unknown	40/72,8	12/33,3		18/56,3	13/39,4	
Уровень СА 19–9 на момент начала 1-й линии терапии, n/%: Serum level of CA 19–9 upon initiation of first-line chemotherapy, n/%:						
<37 Ед/мл <37 U/mL	5/9,0	14/38,9	<0,01	6/18,7	9/27,3	0,6
≥37 Ед/мл ≥37 U/mL	10/18,2	10/27,8		7/21,9	10/30,3	
неизвестен unknown	40/72,8	12/33,3		19/59,4	14/42,4	

Окончание таблицы 2.
End of the table 2.

Показатель Parameter	«Дикий» тип гена KRAS Patients with wild-type KRAS gene		p	Мутация в гене KRAS Patients with KRAS gene mutations		p
	Терапия по схеме XELOX (n = 55) XELOX regimen (n = 55)	Терапия по схеме FOLFOX (n = 36) FOLFOX regimen (n = 36)		Терапия по схеме XELOX (n = 32) XELOX regimen (n = 32)	Терапия по схеме FOLFOX (n = 33) FOLFOX regimen (n = 33)	
Число органов, пораженных метастазами, n/%: Number of organs affected by metastases, n/%:			0,8			0,4
1	32/58,2	22/61,1		14/43,8	18/54,5	
≥2	23/41,8	14/38,9		18/56,2	15/45,5	
Метастазы в печень, n/% Liver metastases, n/%	34/61,8	21/58,3	0,7	15/46,9	22/66,7	0,1
Метастазы в легкие, n/% Lung metastases, n/%	10/18,2	7/19,4 %	0,9	15/46,9	11/33,3	0,3
Метастазы в лимфатические узлы средостения, n/% Mediastinal lymph node metastases, n/%	4/7,3	0	0,1	4/12,5	2/6,1	0,4
Метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, n/% Retroperitoneal lymph node metastases, n/%	10/18,2	6/16,7	0,9	6/18,8	2/6,1	0,1
Метастазы по брюшине, n/% Peritoneal metastases, n/%	5/9,1	6/16,7	0,3	8/25,0	4/12,1	0,2

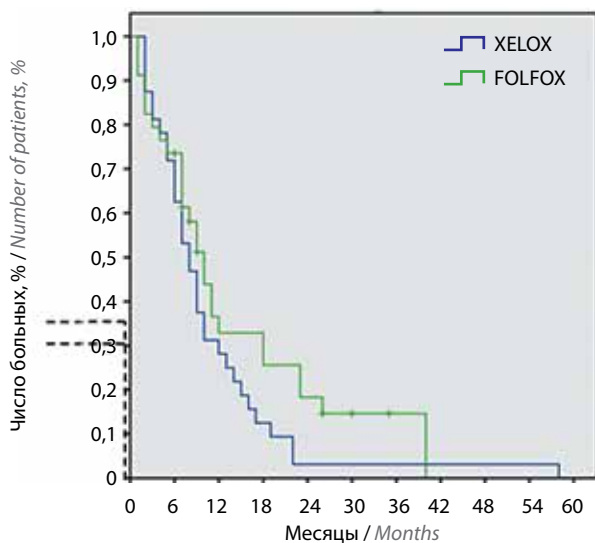


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования больных раком толстой кишки с «диким» типом гена KRAS в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Fig. 1. Progression-free survival in patients with wild-type KRAS colorectal cancer depending on the first-line chemotherapy regimen

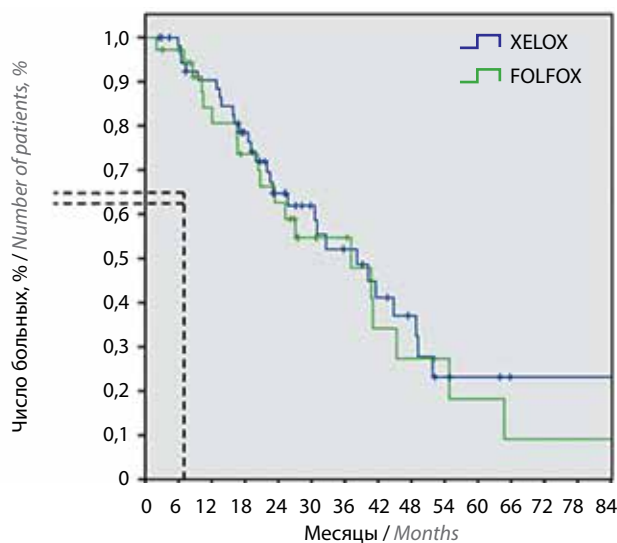


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком толстой кишки с «диким» типом гена KRAS в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Fig. 2. Overall survival in patients with wild-type KRAS colorectal cancer depending on the first-line chemotherapy regimen

увеличению медианы ВБП с 8 до 9,4 мес (ОР = 0,83; 97,5 % ДИ 0,72–0,95; $p = 0,0023$) [8]. Подгрупповой анализ показал, что достоверный выигрыш наблюдался только от добавления бевацизумаба к режиму XELOX, тогда как у пациентов, получавших FOLFOX, различия в ВБП не достигли статистической значимости. В дан-

ном исследовании отмечено, что у 50 % пациентов приходилось завершать терапию по причинам, не связанным с прогрессированием болезни. В группе больных, которым удалось провести лечение до прогрессирования, добавление бевацизумаба привело к увеличению медианы ВБП независимо от режима терапии [9].

Таблица 3. Сравнение выживаемости больных раком толстой кишки с «диким» типом гена KRAS в зависимости от режима оксалиплатин-содержащей химиотерапии и локализации первичной опухоли

Table 3. Comparison of survival in patients with wild-type KRAS colorectal cancer depending on the oxaliplatin-based chemotherapy regimen and primary tumor location

Локализация первичной опухоли Primary tumor location	Режим 1-й линии химиотерапии First-line chemotherapy regimen	Медиана, мес Median, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
			нижняя граница lower limit	верхняя граница upper limit		
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival						
Правые отделы толстой кишки Right colon	XELOX	7,0	5,9	8,1	0,7	0,8 (0,3–2,3)
	FOLFOX	7,0	2,5	11,5		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	7,0	5,9	8,0		
Левые отделы толстой кишки Left colon	XELOX	8,0	6,0	9,9	0,08	0,6 (0,3–1,1)
	FOLFOX	11,0	7,1	14,9		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	9,0	7,4	10,6		
Общая выживаемость Overall survival						
Правые отделы толстой кишки Right colon	XELOX	15,8	3,5	28,2	0,6	0,8 (0,2–2,4)
	FOLFOX	20,4	8,2	32,3		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	20,4	9,1	31,6		
Левые отделы толстой кишки Left colon	XELOX	40,2	23,6	56,8	0,9	1,0 (0,5–2,0)
	FOLFOX	40,8	35,2	46,4		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	40,8	35,8	45,7		

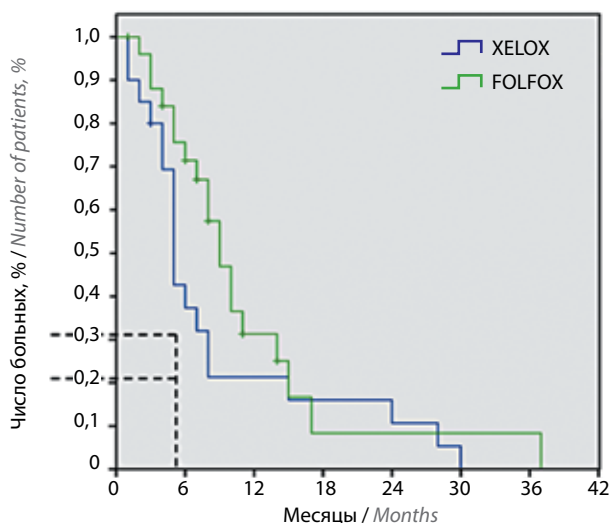


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования больных раком толстой кишки с мутацией в гене KRAS в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Fig. 3. Progression-free survival in patients with KRAS-mutant colorectal cancer depending on the first-line chemotherapy regimen

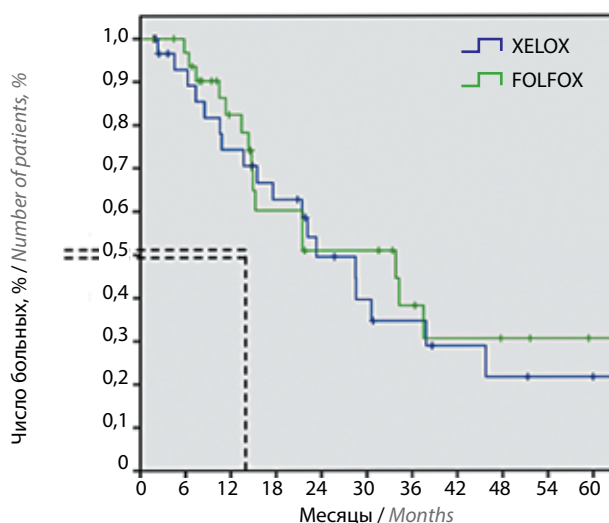


Рис. 4. Общая выживаемость больных раком толстой кишки с мутацией в гене KRAS в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Fig. 4. Overall survival in patients with KRAS-mutant colorectal cancer depending on the first-line chemotherapy regimen

Таблица 4. Сравнение выживаемости больных раком толстой кишки с мутацией в гене KRAS в зависимости от режима оксалиплатинсодержащей химиотерапии и локализации первичной опухоли

Table 4. Comparison of survival in patients with KRAS-mutant colorectal cancer depending on the oxaliplatin-based chemotherapy regimen and primary tumor location

Локализация первичной опухоли Primary tumor location	Режим 1-й линии химиотерапии First-line chemotherapy regimen	Медиана, мес Median, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)
			нижняя граница lower limit	верхняя граница upper limit		
Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival						
Правые отделы толстой кишки Right colon	XELOX	4,0	1,2	6,8	0,4	0,6 (0,2–2,1)
	FOLFOX	9,0	1,2	16,8		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	5,0	2,4	7,6		
Левые отделы толстой кишки Left colon	XELOX	5,0	3,7	6,3	0,3	0,7 (0,3–1,5)
	FOLFOX	9,0	6,7	11,3		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	8,0	6,8	9,2		
Общая выживаемость Overall survival						
Правые отделы толстой кишки Right colon	XELOX	10,8	10,3	11,3	0,9	1,0 (0,2–4,9)
	FOLFOX	13,4	4,7	22,1		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	13,4	7,8	18,9		
Левые отделы толстой кишки Left colon	XELOX	28,6	24,9	32,2	0,6	0,8 (0,4–1,8)
	FOLFOX	34,3	13,2	55,3		
	<i>Все пациенты</i> <i>All patients</i>	33,8	26,9	40,7		

Выводы

Мы не подтвердили взаимосвязи мутационного статуса гена KRAS и ответа на тот или иной режим ХТ. В то же время выявлено, что применение режима FOLFOX ассо-

циировано с большей частотой достижения объективного эффекта и более высокой медианой ВБП в сравнении со схемой XELOX, но лишь в группе больных с локализацией первичной опухоли в левых отделах толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? Br J Cancer 2009;100(11):1704–19. PMID: 19436303. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605061.
2. Khattak M.A., Martin H., Davidson A., Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer 2015;14(2):81–90. PMID: 25666296. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.
3. Venook A.P., Niedzwiecki D., Innocenti F. et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 2016;34(suppl 15):3504. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3504.
4. Tveit K.M., Guren T., Glimelius B. et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of meta-
5. Maughan T.S., Adams R.A., Smith C.G. 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):2103–14. PMID: 21641636. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
6. Buchler T., Pavlik T., Melichar B. et al. Bevacizumab with 5-fluorouracil, static colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 2012;30(15):1755–62. PMID: 22473155. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0915.

- leucovorin, and oxaliplatin versus bevacizumab with capecitabine and oxaliplatin for metastatic colorectal carcinoma: results of a large registry-based cohort analysis. *BMC Cancer* 2014;(14):323. PMID: 24884897. DOI: 10.1186/1471-2407-14-323.
7. Hochster H.S., Hart L.L., Ramathan R.K., et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3523–9.
8. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013–9. PMID: 18421054. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930.
9. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC). ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstr. 238.

Вклад авторов

М.Ю. Федянин: концепция исследования, анализ результатов, сбор данных, лечение больных, написание статьи;
Х.Х.-М. Эльснукеева: сбор данных, лечение больных;
И.А. Покатаев, А.А. Трякин, А.А. Буланов, О.В. Сехина, Д.А. Чекини, Е.О. Игнатова, М.Д. Будурова, З. Мамедли, Д.В. Подлужный: лечение больных;
С.С. Гордеев: лечение больных, научное редактирование рукописи;
Н.А. Козлов: морфологическая оценка опухолевого материала;
С.А. Тюляндин: анализ результатов, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

M.Yu. Fedyanin: research concept, analysis of results, data collecting, treatment of patients, article writing;
Kh.Kh.-M. El'snukaeva: data collecting, treatment of patients;
I.A. Pokatayev, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, O.V. Sekhina, D.A. Chekini, E.O. Ignatova, M.D. Budurova, Z. Mamedli, D.V. Podluzhnyy: treatment of patients;
S.S. Gordeev: treatment of patients, scientific editing of the article;
N.A. Kozlov: morphological evaluation of tumor material;
S.A. Tyulyandin: analysis of results, scientific editing of the article.

ORCID авторов

М.Ю. Федянин: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
И.А. Покатаев: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
А.А. Трякин: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
С.С. Гордеев: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
С.А. Тюляндин: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

ORCID of authors

M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
I.A. Pokatayev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
S.A. Tjuljandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.12.2017. **Принята к публикации:** 13.02.2018

Article received: 12.12.2017. **Accepted for publication:** 13.02.2018