

Метаанализ исследований по оценке эффективности продолжения применения антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от мутационного статуса гена KRAS

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Цель исследования – оценка эффективности добавления антиангиогенных препаратов к химиотерапии 2-й линии у больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от мутационного статуса гена KRAS.

Материалы и методы. Были отобраны проспективные контролируемые завершённые рандомизированные исследования III фазы, оценивающие эффективность добавления антиангиогенных препаратов (бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт) к химиотерапии во 2-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки и включающие поданализ эффективности комбинации в зависимости от мутационного статуса гена KRAS. Метаанализ проводили с использованием программы ReviewManager (RevMan) v. 5.3 (The Cochrane Collaboration, Дания).

Результаты. Критериям включения соответствовали 3 исследования (ML18147, RAISE, VELOUR), таким образом, в метаанализ вошли 2165 пациентов (1137 – с диким типом гена KRAS, 1028 – с мутированным геном KRAS). Большинство (84 %) больных в 1-й линии терапии получили режимы с включением бевацизумаба. По результатам метаанализа среди пациентов с диким типом гена KRAS добавление антиангиогенного препарата значительно улучшило как выживаемость без прогрессирования (отношение рисков (ОР) 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,80; $p < 0,00001$; $I^2 = 22$ %, $p = 0,21$), так и общую выживаемость (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,66–0,88; $p = 0,0001$; $I^2 = 0$, $p = 0,59$). При мутации в гене добавление антиангиогенного препарата значительно улучшило только выживаемость без прогрессирования (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,68–0,89; $p = 0,0002$; $I^2 = 0$, $p = 0,46$). Однако значимого увеличения общей выживаемости получено не было (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,79–1,03; $p = 0,11$; $I^2 = 0$, $p = 0,98$).

Заключение. Продолжение антиангиогенной терапии во 2-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки наиболее эффективно при диком типе гена KRAS. При мутации в гене KRAS продолжение терапии бевацизумабом или смена антиангиогенного препарата во 2-й линии лечения улучшает выживаемость без прогрессирования и статистически незначимо влияет на общую выживаемость.

Ключевые слова: рак толстой кишки, антиангиогенная терапия, химиотерапия, рандомизированные исследования, метаанализ, мутация в гене KRAS

Для цитирования: Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований по оценке эффективности продолжения применения антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки в зависимости от мутационного статуса гена KRAS. Онкологическая колопроктология 2018;8(2):38–45.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-2-38-45

Efficacy of continuing anti-angiogenic agents in the second-line treatment for metastatic colon cancer depending on the KRAS mutation status: a meta-analysis

M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to assess the efficacy of anti-angiogenic agents incorporated into second-line chemotherapeutic regimens for metastatic colon cancer depending on the KRAS gene mutation status.

Materials and methods. We selected completed prospective randomized controlled phase III clinical trials evaluating the efficacy of anti-angiogenic agents (bevacizumab, ramucirumab and aflibercept) added to second-line chemotherapy for metastatic colon cancer with sub-analysis of treatment efficacy depending on the KRAS gene mutation status. Meta-analysis was performed using the ReviewManager (RevMan) v. 5.3 (The Cochrane Collaboration, Denmark).

Results. Three studies (ML18147, RAISE, VELOUR) involving 2165 patients (1137 with KRAS wild-type tumors and 1028 with KRAS-mutant tumors) met the inclusion criteria and were included into this meta-analysis. The majority of patients (84 %) received bevacizumab in the first-line treatment. The results of our meta-analysis suggest that adding an anti-angiogenic drug to chemotherapy in patients with KRAS wild-type colon cancer significantly improved both progression-free survival (hazard ratio (HR) 0.71; 95 % confidence interval (CI) 0.62–0.80;

$p < 0.00001$; $I^2 = 22\%$, $p = 0.21$) and overall survival (HR 0.76; 95 % CI 0.66–0.88; $p = 0.0001$; $I^2 = 0$, $p = 0.59$). In patients with KRAS-mutant colon cancer, incorporation of an anti-angiogenic drug into the treatment regimen was not associated with better overall survival (OR 0.9; 95 % CI 0.79–1.03; $p = 0.11$; $I^2 = 0$, $p = 0.98$), although improved progression-free survival (HR 0.78; 95 % CI 0.68–0.89; $p = 0.0002$; $I^2 = 0$, $p = 0.46$). **Conclusion.** Continuation of anti-angiogenic therapy in the second-line treatment for metastatic colon cancer is most effective in patients with KRAS wild-type tumors. In individuals with KRAS-mutant tumors, continuation of bevacizumab or switch to another anti-angiogenic agent in the second-line treatment improves progression-free survival and has a statistically insignificant effect on overall survival.

Key words: colon cancer, anti-angiogenic therapy, chemotherapy, randomized trials, meta-analysis, mutation in the KRAS gene

For citation: Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A., Tjulandin S. A. Efficacy of continuing anti-angiogenic agents in the second-line treatment for metastatic colon cancer depending on the KRAS mutation status: a meta-analysis. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(2):38–45.

Введение

В арсенале химиотерапевта к 2018 г. число таргетных препаратов (афлиберцепт, бевацизумаб, панитумумаб, рамуцирумаб, регорафениб, цетуксимаб), применяемых в терапии больных раком толстой кишки (РТК), превысило число химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, фторпиримидины, трифлуридин/типирацилин). Принимая во внимание тот факт, что все большее число больных метастатическим РТК получают 2-ю линию лечения, встает необходимость определения последовательности назначения таргетных препаратов в 1-й и последующих линиях. И если для анти-EGFR-антител (панитумумаб или цетуксимаб) имеются биомаркеры эффективности – дикий тип генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, левосторонняя локализация первичной опухоли, то для антиангиогенных таргетных препаратов (афлиберцепт, бевацизумаб, рамуцирумаб) до настоящего времени не зарегистрировано ни одного предиктивного биомаркера. Таргетная терапия больных с мутацией в генах *RAS*, по сути, ограничена применением только антиангиогенных препаратов. В то же время появляется все больше данных о низкой эффективности добавления антиангиогенных препаратов к химиотерапии во 2-й линии лечения при наличии мутации в гене *KRAS* в опухоли. Так, в исследовании ML18 147 820 больных метастатическим РТК с прогрессированием болезни после как минимум 3 мес химиотерапии с бевацизумабом были рандомизированы на 2 группы в зависимости от схемы дальнейшего лечения: продолжение приема бевацизумаба со сменой химиотерапевтического режима или отмена бевацизумаба и назначение альтернативной химиотерапевтической комбинации. Медиана продолжительности жизни в группе больных, получавших бевацизумаб и во 2-й линии, составила 11,2 мес по сравнению 9,8 мес в контрольной группе ($p = 0,0062$), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 5,7 и 4,1 мес соответственно ($p < 0,001$) [1]. Поданализ этого исследования, проведенный S. Kubicka и соавт., показал, что при мутации в гене *KRAS* продолжение антиангиогенного воздействия не привело к улучшению общей выживаемости (ОВ): медиана продолжительности жизни в группе с бевацизумабом составила

10,4 мес, а в группе химиотерапии – 10 мес (отношение рисков (ОР) 0,92; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,18; $p_{\text{for interaction}} = 0,13$). То есть имелась тенденция к статистической значимости влияния мутационного статуса на эффективность добавления к химиотерапии бевацизумаба [2].

В 2011 г. были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы эффективности афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии лечения больных метастатическим РТК, которым в 1-й линии проводилась терапия оксалиплатином и фторпиримидинами (30,4 % пациентов получали в 1-й линии бевацизумаб). Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает показатели продолжительности жизни (ОР 0,817; $p = 0,0032$), времени до прогрессирования (ОР 0,758; $p = 0,00007$) и частоту объективного эффекта (19,8 % против 11,1 %, $p = 0,0001$) [3]. В данном разделе статьи нам интересен поданализ исследования VELOUR по оценке эффективности добавления к химиотерапии 2-й линии афлиберцепта в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS*. Как и в предыдущем исследовании, при мутации в гене *KRAS* добавление антиангиогенного препарата к химиотерапии не привело к улучшению ОВ: медиана продолжительности жизни в группе с афлиберцептом составила 12,6 мес, а в группе химиотерапии – 10,6 мес (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,65–1,25; $p_{\text{for interaction}} = 0,38$) [4].

В январе 2015 г. были представлены результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы RAISE по сравнению рамуцирумаба и плацебо в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии терапии больных метастатическим РТК после прогрессирования на режимах с оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом. В группе с исследуемым препаратом показатели ВБП и продолжительности жизни были статистически значимо лучше в сравнении с плацебо: медиана ВБП составила 5,7 мес против 4,5 мес (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,70–0,90; $p = 0,0005$), медиана продолжительности жизни – 13,3 мес против 11,7 мес (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,73–0,98; $p = 0,0219$) [5]. Аналогично предыдущим 2 исследованиям при мутации в гене *KRAS* добавление антиангиогенного препарата к химиотерапии не привело к улучшению ОВ:

медиана продолжительности жизни в группе с рамуцирумабом составила 12,7 мес, а в группе химиотерапии — 11,3 мес (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,73–1,09; $p_{\text{for interaction}} = 0,51$) [6].

Таким образом, можно предполагать, что при мутации в гене *KRAS* продолжение применения антиангиогенного таргетного агента во 2-й линии лечения после прогрессирования на нем в 1-й линии не приводит к улучшению ОВ. Однако в перечисленные исследования было включено недостаточное число больных для статистического подтверждения выявленных тенденций.

Цель настоящего исследования — метаанализ эффективности добавления антиангиогенных препаратов к химиотерапии 2-й линии у больных метастатическим РТК в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS*.

Материалы и методы

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed по различным комбинациям слов: «colon cancer», «colorectal cancer», «rectal cancer», «CRC», «mCRC», «colon neoplasms», «rectal neoplasms», «colorectal neoplasms», «kras», «k-ras», «ki-ras» или «c-K-ras» «mutations» и «bevacizumab», «ramucirumab» или «afibercept». Проведен поиск всех статей с публикацией по апрель 2018 г. Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO). В случае наличия нескольких сообщений по результатам одного исследования учитывали последнюю публикацию или сообщения на конференциях.

Критерии включения в анализ результатов исследования:

- проспективные контролируемые завершённые рандомизированные исследования III фазы, оценивающие эффективность добавления антиангиогенных препаратов (бевацизумаб, рамуцирумаб, афлиберцепт) к химиотерапии во 2-й линии лечения больных метастатическим РТК;
- представлен поданализ эффективности терапии в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS*;
- представлены данные по ОР, 95 % ДИ в отношении как ВБП, так и ОВ.

ВБП и ОВ представляли в медианах месяцев, отношении рисков прогрессирования или смерти и 95 % ДИ к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95 % ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородно-

сти результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) метод generic inverse variance с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95 % ДИ. Фиксированный эффект был выбран в связи с большим числом пациентов и крайней однородностью исследований, включенных в метаанализ. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график (со значениями стандартной ошибки (log ОР) по оси ординат и ОР по оси абсцисс). Уровень значимости принимался как 0,05 и всегда был двусторонним. Метаанализ проведен отдельно в группе пациентов без мутации в гене *KRAS* и в группе пациентов с мутацией в гене. Метаанализ выполняли с использованием программы ReviewManager (RevMan) v. 5.3 (The Cochrane Collaboration, Дания).

Результаты

Из 1906 работ, выявленных в результатах поиска, критериям включения соответствовали всего 3 исследования (ML18 147, RAISE и VELOUR), таким образом, в метаанализ вошли 2165 пациентов (1137 — с диким типом гена *KRAS*, 1028 — с мутированным геном *KRAS*). Результаты исследований в зависимости от мутационного статуса гена *KRAS* представлены в таблице.

Метаанализ в группе пациентов с диким типом гена *KRAS* показал значимое улучшение ВБП и ОВ при добавлении антиангиогенных препаратов к химиотерапии в сравнении с одной химиотерапией: ОР 0,71; 95 % ДИ 0,62–0,80; $p < 0,0001$ и ОР 0,76; 95 % ДИ 0,66–0,88; $p = 0,0001$ соответственно (рис. 1, 2).

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий в отношении как ВБП, так и ОВ: $p = 0,28$; $I^2 = 22\%$ и $p = 0,59$; $I^2 = 0\%$. Это же было подтверждено и графически (рис. 3, 4).

В группе пациентов с мутацией в гене *KRAS* отмечено значимое улучшение ВБП, но не ОВ при добавлении антиангиогенных моноклональных антител к химиотерапии в сравнении с одной химиотерапией: ОР 0,78; 95 % ДИ 0,68–0,89; $p = 0,0002$ и ОР 0,9; 95 % ДИ 0,79–1,03; $p = 0,11$ соответственно (рис. 5, 6). Из табл. 1 видно, что различия в медианах продолжительности жизни находятся в диапазоне от 0,9 мес в исследовании RAISE до 1,1 мес в исследовании ML18 147.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие статистически значимых различий как в ВБП, так и в ОВ: $p = 0,46$; $I^2 = 0\%$ и $p = 0,98$; $I^2 = 0\%$. Это же было подтверждено и графически (рис. 7, 8).

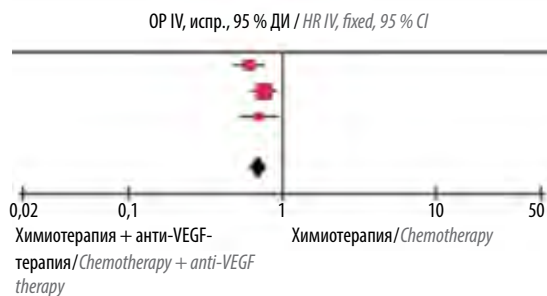
Результаты исследований применения антиангиогенных препаратов во 2-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки, вошедших в метаанализ
Results of included clinical trials evaluating the efficacy of anti-angiogenic agents in the second-line treatment for metastatic colon cancer and

Исследование Study	Статус гена KRAS KRAS gene mutation status	n	Медиана ВВП, мес Median PFS, months		OR (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Медиана продолжительности жизни, мес Median life expectancy, months		OR (95 % ДИ) HR (95 % CI)
			Плацебо Placebo	Антиангиогенный препарат Anti-angiogenic agent		Плацебо Placebo	Антиангиогенный препарат Anti-angiogenic agent	
ML18 147 [2]	wtKRAS	314	4,5	6,4	0,61 (0,49–0,77)	11,1	15,4	0,69 (0,53–0,90)
	mKRAS	297	4,1	5,5	0,7 (0,56–0,89)	10,0	10,4	0,92 (0,71–1,18)
RAISE [6]	wtKRAS	542	4,7	5,7	0,77 (0,65–0,92)	11,9	14,4	0,82 (0,67–1,00)
	mKRAS	530	4,3	5,6	0,84 (0,70–1,00)	11,3	12,7	0,89 (0,73–1,09)
VELOUR [4]	wtKRAS	281	4,3	7,1	0,71 (0,54–0,94)	11,6	14,9	0,74 (0,56–0,99)
	mKRAS	201	4,2	6,5	0,75 (0,53–1,04)	10,6	12,6	0,9 (0,65–1,25)

Примечание. ВВП – выживаемость без прогрессирования, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, wt – дикий тип гена, m – мутация в гене.
Note. PFS – progression-free survival, HR – hazard ratio, CI – confidence interval, wt – wild-type gene, m – mutated gene.

Исследование Study	Log OP Log HR	Стандартная ошибка Standard error	Вес, % Weight, %	OP IV, испр., 95 % ДИ HR IV, fixed, 95 % CI
ML18 147	-0,49429632	0,11530233	29,8	0,61 (0,49–0,76)
RAISE	-0,26136476	0,08862278	50,4	0,77 (0,65–0,92)
VELOUR	-0,34249031	0,1414058	19,8	0,71 (0,54–0,94)
Всего (95 % ДИ) Total (95 % CI)	—	—	100	0,71 (0,54–0,80)

Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 2,57$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,28$); $I^2 = 22$ %
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2,57$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,28$); $I^2 = 22$ %
Тест на суммарный эффект: $Z = 5,51$ ($p < 0,00001$)
Test for overall effect: $Z = 5,51$ ($p < 0,00001$)



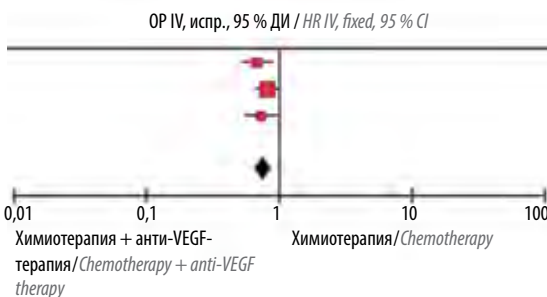
Примечание. OP – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
Note. HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Рис. 1. График «форест-плот» в отношении выживаемости без прогрессирования при диком типе гена KRAS

Fig. 1. Forest plot for progression-free survival of patients with KRAS wild-type tumors

Исследование Study	Log OP Log HR	Стандартная ошибка Standard error	Вес, % Weight, %	OP IV, испр., 95 % ДИ HR IV, fixed, 95 % CI
ML18 147	-0,37	0,135	27,6	0,69 (0,53–0,90)
RAISE	-0,2	0,102	48,4	0,82 (0,67–1,00)
VELOUR	-0,31	0,145	24,0	0,74 (0,56–0,98)
Всего (95 % ДИ) Total (95 % CI)	—	—	100	0,76 (0,66–0,88)

Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 1,06$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,59$); $I^2 = 0$ %
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1,06$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,59$); $I^2 = 0$ %
Тест на суммарный эффект: $Z = 3,82$ ($p = 0,0001$)
Test for overall effect: $Z = 3,82$ ($p = 0,0001$)



Примечание. OP – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
Note. HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Рис. 2. График «форест-плот» в отношении общей выживаемости при диком типе гена KRAS

Fig. 2. Forest plot for overall survival of patients with KRAS wild-type tumors

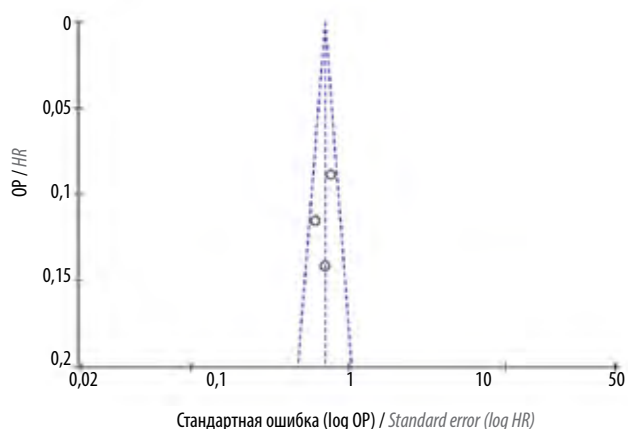


Рис. 3. Воронкообразный график однородности результатов исследований, включенных в метаанализ, для оценки выживаемости без прогрессирования при диком типе гена KRAS. OP – отношение рисков

Fig. 3. Funnel plot demonstrating between-study heterogeneity in progression-free survival of patients with KRAS wild-type tumors. HR – hazard ratio

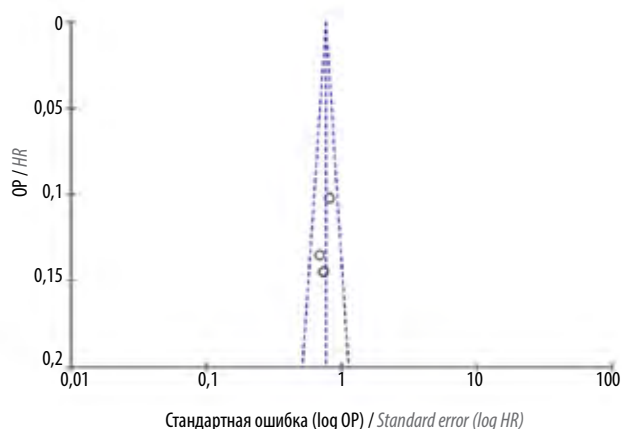
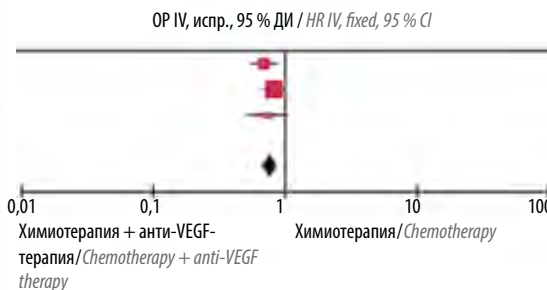


Рис. 4. Воронкообразный график однородности результатов исследований, включенных в метаанализ, для оценки общей выживаемости при диком типе гена KRAS. OP – отношение рисков

Fig. 4. Funnel plot demonstrating between-study heterogeneity in overall survival of patients with KRAS wild-type tumors. HR – hazard ratio

Исследование Study	Log OP Log HR	Стандартная ошибка Standard error	Вес, % Weight, %	ОР IV, испр., 95 % ДИ HR IV, fixed, 95 % CI
ML18 147	-0,35 667 494	0,11 818 487	31,7	0,70 (0,56–0,88)
RAISE	-0,17 435 339	0,09 098 851	53,4	0,84 (0,70–1,00)
VELOUR	-0,28 768 207	0,17 196 403	14,9	0,75 (0,54–1,05)
Всего (95 % ДИ) Total (95 % CI)	—	—	100	0,78 (0,68–0,89)

Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 1,55$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,46$); $I^2 = 0$ %
 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1,55$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,46$); $I^2 = 0$ %
 Тест на суммарный эффект: $Z = 3,74$ ($p = 0,0002$)
 Test for overall effect: $Z = 3,74$ ($p = 0,0002$)



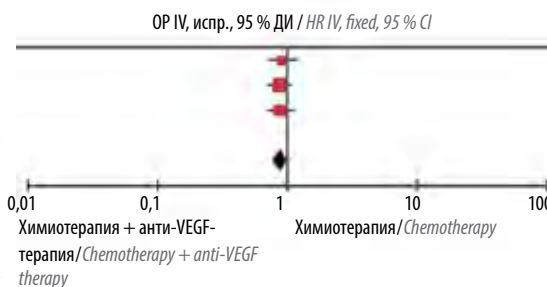
Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
 Note. HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Рис. 5. График «форест-плот» в отношении выживаемости без прогрессирования при мутации в гене KRAS

Fig. 5. Forest plot for progression-free survival of patients with KRAS-mutant tumors

Исследование Study	Log OP Log HR	Стандартная ошибка Standard error	Вес, % Weight, %	ОР IV, испр., 95 % ДИ HR IV, fixed, 95 % CI
ML18 147	-0,083	0,129	26,1	0,92 (0,71–1,19)
RAISE	-0,116	0,102	41,7	0,89 (0,73–1,09)
VELOUR	-0,105	0,116	32,2	0,90 (0,72–1,13)
Всего (95 % ДИ) Total (95 % CI)	—	—	100	0,90 (0,79–1,03)

Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 0,04$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,98$); $I^2 = 0$ %
 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0,04$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,98$); $I^2 = 0$ %
 Тест на суммарный эффект: $Z = 1,58$ ($p = 0,11$)
 Test for overall effect: $Z = 1,58$ ($p = 0,11$)



Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
 Note. HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Рис. 6. График «форест-плот» в отношении общей выживаемости при мутации в гене KRAS

Fig. 6. Forest plot for overall survival of patients with KRAS-mutant tumors

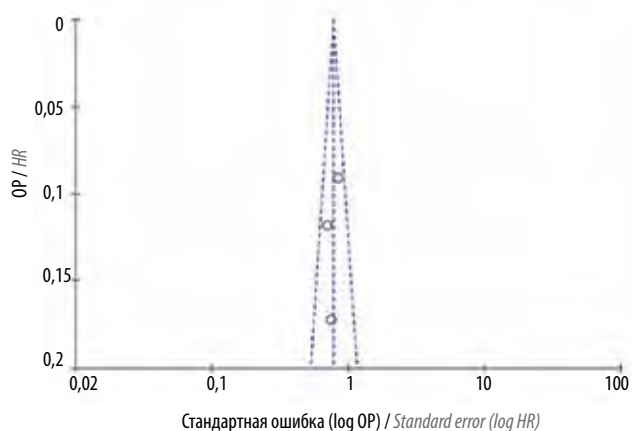


Рис. 7. Воронкообразный график однородности результатов исследований, включенных в метаанализ, для оценки выживаемости без прогрессирования при мутации в гене KRAS. ОР – отношение рисков

Fig. 7. Funnel plot demonstrating between-study heterogeneity in progression-free survival of patients with KRAS-mutant tumors. HR – hazard ratio

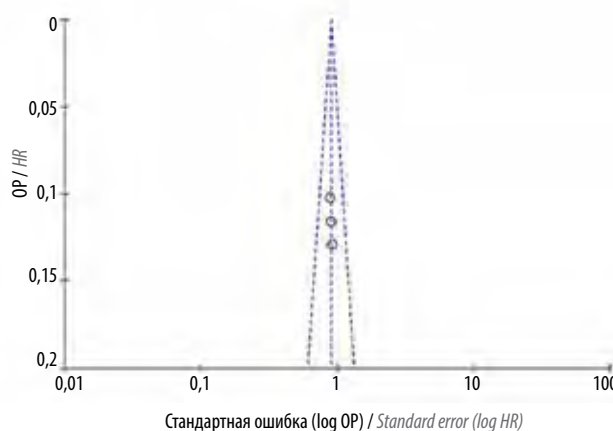


Рис. 8. Воронкообразный график однородности результатов исследований, включенных в метаанализ, для оценки общей выживаемости при мутации в гене KRAS. ОР – отношение рисков

Fig. 8. Funnel plot demonstrating between-study heterogeneity in overall survival of patients with KRAS-mutant tumors. HR – hazard ratio

Обсуждение

Нами показано, что применение антиангиогенных препаратов во 2-й линии лечения, после предшествующего назначения бевацизумаба, наиболее эффективно при диком типе гена *KRAS*. При мутации в гене *KRAS* не отмечено значимого улучшения ОВ. Эффективность добавления бевацизумаба к химиотерапии в 1-й линии доказана несколькими исследованиями, при этом рандомизированных исследований, посвященных данному вопросу (именно популяции больных с мутацией гена *KRAS*), не проводилось. Однако по данным анализа 2 исследований (с доступными данными по статусу гена *KRAS*), опубликованного в 2013 г., бевацизумаб эффективен в отношении ВБП в 1-й линии вне зависимости от мутационного статуса [7].

В метаанализе мы не учитывали данные еще 2 рандомизированных исследований III фазы, посвященных применению бевацизумаба во 2-й линии лечения, — ВЕВУР и Е3200. В последнем исследовании пациенты получали терапию по схеме FOLFOX или FOLFOX + бевацизумаб при прогрессировании на режимах с включением иринотекана и фторпиримидинов. Авторы работы получили значимое улучшение показателей ВБП (ОР 0,61; $p < 0,0001$) и ОВ (ОР 0,75; $p = 0,0011$) [8]. Однако до настоящего времени так и не представлены результаты исследования эффективности терапии в зависимости от мутационного статуса опухоли. Это обусловлено, вероятно, давностью исследования — результаты опубликованы в 2007 г.

Дизайн исследования ВЕВУР был схож с дизайном исследования ML18147: при прогрессировании в 1-й линии терапии на любом из режимов химиотерапии в сочетании с бевацизумабом пациентов рандомизировали либо на 2-ю линию просто альтернативной химиотерапии, либо на сочетание химиотерапии и продолжение введений бевацизумаба. Было рандомизировано 184 пациента. Авторы исследования также наблюдали повышение показателей ВБП (ОР 0,7; $p = 0,01$) и продолжительности жизни (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,56–1,06) в группе сочетания химиотерапии с бевацизумабом. При подгрупповом анализе не подтвердилось предикторного значения мутационного статуса гена *KRAS*. Однако исследование было

досрочно завершено после получения результатов исследования ML18147, в связи с чем мы и не включили данную работу в метаанализ [9].

Полученные нами данные о меньшей эффективности продолжения антиангиогенной терапии во 2-й линии при мутации в гене *KRAS* находят подтверждение и в исследовании CORRECT, сравнивавшем применение регорафениба (ингибитора ряда киназ, в том числе VEGFR1-3) и плацебо у пациентов, рефрактерных к химиотерапии и бевацизумабу. В этом исследовании достоверное улучшение продолжительности жизни отмечалось в группе с диким типом гена *KRAS* (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,48–0,98), но не с его мутацией (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,67–1,12; $p_{\text{for interaction}} = 0,24$) [10].

Из критических моментов в нашей работе следует отметить, что если в исследованиях ML18147 и RAISE все пациенты получали предшествующее лечение бевацизумабом в 1-й линии, то в исследовании VELOUR только 30,4 % пациентов имели в анамнезе факт получения терапии бевацизумабом. Тем не менее мы решили включить данное исследование в метаанализ, так как оно показывает однородные с другими результаты. В настоящее время клиницисты ориентируются на мутационный статус не только гена *KRAS*, но и *NRAS* и *BRAF*. В связи с этим было бы интересно проанализировать эффективность антиангиогенных препаратов в зависимости от мутационного статуса панели всех генов. Однако только в исследовании VELOUR оценено предикторное значение статуса генов *RAS* и *BRAF*. Оказалось, что при мутации в последнем гене добавление афлиберцепта было даже эффективнее, чем при ее отсутствии [4]. Так как данные поданализы в каждом из включенных исследований были не запланированы, всегда сохраняется вероятность получения ошибки в результатах. Это говорит о необходимости проспективной валидации найденных закономерностей.

Заключение

Таким образом, можно сделать однозначный вывод о том, что продолжение антиангиогенного воздействия при прогрессировании РТК на данном типе препаратов в 1-й линии наиболее эффективно при отсутствии у пациента мутаций в гене *KRAS*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29–37. PMID: 23168366. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
2. Kubicka S., Greil R., André T. et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study *KRAS* subgroup findings. *Ann Oncol* 2013;24(9):2342–9. PMID: 23852309. DOI: 10.1093/annonc/mdt231.
3. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-

- based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499–506. PMID: 22949147. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
4. Wirapati P., Pomella V., Vandenbosch B. et al. VELOUR trial biomarkers update: Impact of *RAS*, *BRAF*, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 15):3538. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3538.
5. Tabernero J.T., Yoshino T., Cohn A.L. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499–508. PMID: 25877855. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
6. Obermannová R., Van Cutsem E., Yoshino T. et al. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. *Ann Oncol* 2016;27(11):2082–90. PMID: 27573561. DOI: 10.1093/annonc/mdw402.
7. Hurwitz H.I., Tebbutt N.C., Kabbinavar F. et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18(9):1004–12. PMID: 23881988. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0107.
8. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–44. PMID: 17442997. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
9. Masi G., Salvatore L., Boni L. et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):724–30. PMID: 25600568. DOI: 10.1093/annonc/mdv012.
10. Tabernero J., Lenz H.J., Siena S. et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):937–48. PMID: 26184520. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00138-2.

Вклад авторов

М.Ю. Федянин: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание статьи;
А.А. Трякин, С.А. Тюляндин: научное редактирование.

Authors' contributions

M.Yu. Fedyanin: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;
A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin: scientific editing.

ORCID авторов

М.Ю. Федянин: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
А.А. Трякин: <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>
A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
S.A. Tjulandin: <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.

Статья поступила: 27.04.2018. **Принята к публикации:** 31.05.2018.

Article received: 27.04.2018. **Accepted for publication:** 31.05.2018.