

## Резекция органов с метастазами при применении комбинации химиотерапии и анти-EGFR антител у больных нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки: проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование II фазы

М.Ю. Федянин<sup>1</sup>, Л.Ю. Владимирова<sup>2</sup>, Н.А. Абрамова<sup>2</sup>, А.Э. Сторожакова<sup>2</sup>, И.Л. Попова<sup>2</sup>, Н.М. Тихановская<sup>2</sup>, Е.А. Калабанова<sup>2</sup>, Е.Г. Панина<sup>3</sup>, А.И. Арзамасцева<sup>3</sup>, Е.Г. Рыбаков<sup>3</sup>, Л.В. Болотина<sup>4</sup>, Т.В. Устинова<sup>4</sup>, А.А. Качмазов<sup>4</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, О.В. Сехина<sup>1</sup>, Д.А.Чекини<sup>1</sup>, Х.Х.-М. Эльснукеева<sup>1</sup>, Д.В. Подлужный<sup>1</sup>, С.А. Тюляндин<sup>1</sup>, О.И. Кит<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;

<sup>3</sup>ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, 2;

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

**Контакты:** Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

**Цель исследования** – оценка частоты выполнения резекций органов с метастазами при применении химиотерапии и анти-EGFR моноклональных антител в общей популяции больных метастатическим раком толстой кишки с диким типом генов RAS.

**Материалы и методы.** Проведено многоцентровое нерандомизированное проспективное исследование по оценке частоты выполнения резекций органов с метастазами. Статистическая гипотеза предполагала, что добавление анти-EGFR антител должно увеличить частоту метастазэктомии с 5 до 15 %, что при  $\alpha = 0,05$  и мощности 80 % определяет необходимость включения в исследование 50 пациентов. Основной критерий эффективности – частота резекций органов с метастазами. Вторичными критериями эффективности явились частота объективных эффектов, выживаемость без прогрессирования, продолжительность жизни; отдельно оценена переносимость терапии.

**Результаты.** Объективный эффект зарегистрирован у 18 (36 %) из 50 пациентов, контроль болезни – у 32 (64 %) из 50, прогрессирование – у 18 (36 %). Радикальная резекция органов с метастазами выполнена 8 (16 %) из 50 пациентов: у 1 пациента – резекция легких, у 7 – операции на печени. В группе пациентов с изолированным поражением печени частота метастазэктомии составила 24 % (6 из 25 пациентов). При медиане наблюдения 14 мес (от 1 до 34 мес) медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 мес (95 % доверительный интервал 6,2–9,8), медиана продолжительности жизни – 26 мес (95 % доверительный интервал 19,7–32,2). Расчетная 2-летняя общая выживаемость в группе с резекций составила 83 % против 51 % в группе пациентов, которым метастазы не удалялись.

**Выводы.** Добавление анти-EGFR моноклональных антител к стандартным двойным комбинациям химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI) увеличивает частоту выполнения удаления метастазов при нерезектабельном метастатическом раке толстой кишки, что ассоциировано с выраженным увеличением продолжительности жизни пациентов.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, метастазэктомия, анти-EGFR моноклональные антитела, цетуксимаб, панитумумаб, химиотерапия

**Для цитирования:** Федянин М.Ю., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А. и др. Резекция органов с метастазами при применении комбинации химиотерапии и анти-EGFR антител у больных нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки: проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование II фазы. Онкологическая колопроктология 2019;9(1):65–72.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-65-72

Metastasectomy in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy and anti-EGFR antibodies: a prospective, non-randomized, multicenter, phase II study

M. Yu. Fedyanin<sup>1</sup>, L. Yu. Vladimirova<sup>2</sup>, N. A. Abramova<sup>2</sup>, A. E. Storozhakova<sup>2</sup>, I. L. Popova<sup>2</sup>, N. M. Tikhonovskaya<sup>2</sup>, E. A. Kalabanova<sup>2</sup>, E. G. Panina<sup>3</sup>, A. I. Arzamastseva<sup>3</sup>, E. G. Rybakov<sup>3</sup>, L. V. Bolotina<sup>4</sup>, T. V. Ustinova<sup>4</sup>, A. A. Kachmazov<sup>4</sup>, I. A. Pokataev<sup>1</sup>, A. A. Tryakin<sup>1</sup>, O. V. Sekhina<sup>1</sup>, D. A. Chekini<sup>1</sup>, Kh. Kh.-M. Elsnukaeva<sup>1</sup>, D. V. Podluzhnyi<sup>1</sup>, S. A. Tjulandin<sup>1</sup>, O. I. Kit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

<sup>3</sup>A.N. Ryjikh State Scientific Center of Coloproctology; 2 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia;

<sup>4</sup>P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

**Objective:** to analyze the frequency of metastasectomy in general population of patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer who received chemotherapy and anti-EGFR monoclonal antibodies

**Materials and methods.** This prospective, non-randomized, multicenter study was designed to evaluate the frequency of resections of organs affected by metastasis. Our statistical hypothesis was that the addition of anti-EGFR antibodies should increase the frequency of metastasectomy from 5 % to 15 %. Sample size calculations showed that to obtain a power of 80 % and an alpha level of 0.05 to detect the difference, we would need to recruit 50 patients. The primary endpoint was the frequency of resections of organs affected by metastasis, whereas the secondary endpoints included objective response rate, progression-free survival, and length of live. Tolerability of the therapy was analyzed separately.

**Results.** Eighteen out of 50 (36 %) patients achieved objective response; 32 (64 %) patients achieved stable disease and 18 (36 %) patients had disease progression. Radical resection of organs affected by metastasis was performed in 8 out of 50 patients (16 %): 1 individual had lung resection and 7 individuals had liver resection. Among participants with isolated liver lesions, the frequency of metastasectomy was 24 % (6 out of 25 patients). At a median follow-up of 14 months (between 1 and 34 months), median progression-free survival was 8 months (95 % confidence interval 6.2–9.8) and median length of life was 26 months (95 % confidence interval 19.7–32.2). The estimated 2-year overall survival was 83 % in patients who underwent metastasectomy vs. 51 % in those who had no metastasectomy

**Conclusions.** The addition of anti-EGFR monoclonal antibodies to standard combination chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) increases the frequency of metastasectomy in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer, which results in an increased length of life.

**Key words:** colorectal cancer, metastasectomy, anti-EGFR monoclonal antibodies, cetuximab, panitumumab, chemotherapy

**For citation:** Fedyanin M.Yu., Vladimirova L.Yu., Abramova N.A. et al. Metastasectomy in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy and anti-EGFR antibodies: a prospective, non-randomized, multicenter, phase II study. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(1):65–72.

## Введение

Применение анти-EGFR моноклональных антител в 1-й линии терапии метастатического рака толстой кишки при отсутствии мутаций в генах RAS является стандартом лечения с 2004 г. [1, 2]. Это обусловлено не только значимым увеличением частоты объективных эффектов при добавлении антител данного типа к режимам химиотерапии, но и значимым увеличением показателей общей выживаемости при применении препарата в случае локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки [3].

Еще одним эффективным лечебным подходом является резекция органов с метастазами при метастатическом раке толстой кишки, что позволяет, по результатам ряда исследований, достичь показателей 5-летней общей выживаемости на уровне 55 % и дать шанс на излечение 25 % больных [4]. Увеличение частоты объективного эффекта и глубины ответа опухоли на лечение при терапии анти-EGFR антителами определило и увеличение частоты резекций печени при комбинации анти-EGFR антител с химиотерапией у пациентов с изолированным поражением печени метастазами рака толстой кишки. Так, по результатам исследования PRODIGE14-ACCORD21 добавление цетуксимаба к режимам FOLFOX/FOLFIRI или FOLFOXIRI увеличивало частоту выполнения R0/R1-резекций печени до 55,6 % в сравнении с 44,7 % при добавлении бевацизумаба ( $p = 0,087$ ) [5]. В исследовании VOLFI комбинация панитумумаба и режима FOLFOXIRI значимо увеличила частоту

резекции печени с 12,1 % (в группе только FOLFOXIRI) до 33,3 % ( $p = 0,02$ ) [6]. В нерандомизированных исследованиях применение комбинации цетуксимаба с химиотерапией при изолированном поражении печени ассоциировано с частотой R0-резекций печени на уровне 26–60 % [7]. В то же время в общей популяции пациентов имеются противоречивые данные об увеличении количества операций по удалению метастазов рака толстой кишки после добавления к химиотерапии анти-EGFR моноклональных антител. Так, по результатам совокупного анализа результатов исследований FIRE3 и PEAK добавление цетуксимаба или панитумумаба к режимам 1-й линии терапии FOLFIRI или FOLFOX не приводило к увеличению частоты выполнения резекций печени с метастазами в сравнении с комбинацией химиотерапии и бевацизумаба (отношение шансов (ОШ) 0,93; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,57–1,51;  $p = 0,7599$ ;  $I^2 = 0$  %) [8], тогда как в рандомизированном исследовании III фазы CALGB/SWOG80405 в группе с цетуксимабом частота резекций составила 105/578 (18,2 %) против 75/559 (13,4 %) в группе с бевацизумабом ( $p = 0,03$ ) [9]. В связи с этим нами было инициировано проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование по оценке частоты выполнения резекций органов с метастазами при применении химиотерапии и анти-EGFR моноклональных антител в общей популяции больных метастатическим раком толстой кишки с диким типом генов RAS.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования, критерии включения и критерии эффективности.** Проведено многоцентровое нерандомизированное проспективное исследование по оценке частоты выполнения резекций органов с метастазами. В исследовании приняли участие 4 центра: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России и Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Согласно разработанному дизайну всем пациентам проводилась 1-я линия терапии с включением анти-EGFR антител, после 8 курсов лечения оценивалась резектабельность метастазов в печени, при ее достижении выполнялось хирургическое лечение. В случае невозможности выполнения метастазэктомии пациент прекращал участие в исследовании, и лечение в дальнейшем назначалось в соответствии с рутинной практикой, принятой в том или ином центре. Компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием проводилась при скрининге и каждые 3 мес до прогрессирования заболевания или, в случае отсутствия прогрессирования, до 6 мес с момента окончания лечения.

Основными критериями включения в исследование явились возраст  $\geq 18$  лет, подписание формы информированного согласия, пациенты с гистологически подтвержденным метастатическим раком толстой кишки с неоперабельными метастазами, которым ранее не проводилась терапия по поводу метастатического заболевания, дикий тип генов *RAS*, наличие измеряемых проявлений болезни в соответствии с критериями RECIST 1.1, функциональный статус 0–1 балл по шкале ECOG, адекватная функция костного мозга, печени и почек. Допускалось участие в исследовании пациентов, у которых в анамнезе фигурировала адьювантная терапия, если с момента ее окончания прошло более 6 мес.

Основным критерием эффективности являлась частота резекций органов с метастазами, рассчитываемая как отношение числа больных с резекциями органов с метастазами в объеме R0 к общему числу больных, принимавших участие в исследовании. Дополнительными критериями эффективности считались частота достижения объективного эффекта (рассчитывалась как отношение числа больных с полным или частичным эффектом в соответствии с критериями RECIST 1.1 к общему числу пациентов), выживаемость без прогрессирования (рассчитывалась с 1-го дня лечения до прогрессирования заболевания

или смерти от любой причины либо даты последнего наблюдения), продолжительность жизни (с 1-го дня лечения до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения), определение шанса выполнения резекций органов с метастазами в зависимости от различных клинических факторов. Отдельно оценивалась токсичность терапии 1-й линии как доля пациентов с нежелательными явлениями I–II или III–IV степени тяжести по шкале CTCAE 4.03 от числа всех пациентов. В популяцию исследования входили все пациенты, которым было выполнено введение хотя бы 1 дозы препаратов – intent to treat.

**Режим лечения.** Допускалось применение следующих режимов химиотерапии:

- FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в течение 2 ч с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup>/сут). Начало очередного курса на 15-й день;
- mFOLFOX6: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup>/сут). Начало очередного курса на 15-й день;
- FOLFOX4: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсом фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно и 22-часовой инфузией фторурацила 600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни. Начало очередного курса на 15-й день.

Цетуксимаб назначался в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, панитумумаб – 6 мг/кг в/в, 1-часовая инфузия каждые 2 нед. Выбор режима и анти-EGFR антител был на усмотрение исследователя. Антиэметогенная терапия и премедикация перед применением цетуксимаба проводились в соответствии со стандартными рекомендациями, также осуществлялась первичная профилактика дерматологической токсичности.

**Статистический анализ.** Принимая условие, что частота R0-резекций органов с метастазами при стандартной химиотерапии двойными комбинациями без таргетных препаратов в неотобранной популяции больных составляет около 5 % [10, 11], добавление анти-EGFR антител должно увеличить частоту метастазэктомий до 15 %, что при  $\alpha = 0,05$  и мощности 80 % определяет необходимость включения в исследование 50 пациентов.

Выживаемость рассчитывали по методу Kaplan–Meier. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста, тестов

Breslow–Wilcoxon, Tarone–Ware или с помощью Cox-анализа, в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Многофакторный анализ проводили с помощью пошагового регрессионного анализа Cox в случае изучения выживаемости или с применением биномиального регрессионного анализа, если речь шла об определенном событии. Статистический анализ проводили с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

### Результаты

**Характеристика пациентов.** С 2015 по 2018 г. в 4 онкологических клиниках в исследование было включено запланированное число больных. Характеристика пациентов ( $n = 50$ ) представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, средний возраст больных составил 59 лет, синхронные метастазы описаны у 68 % пациентов,

Таблица 1. Характеристика пациентов,  $n = 50$

Table 1. Patients characteristics,  $n = 50$

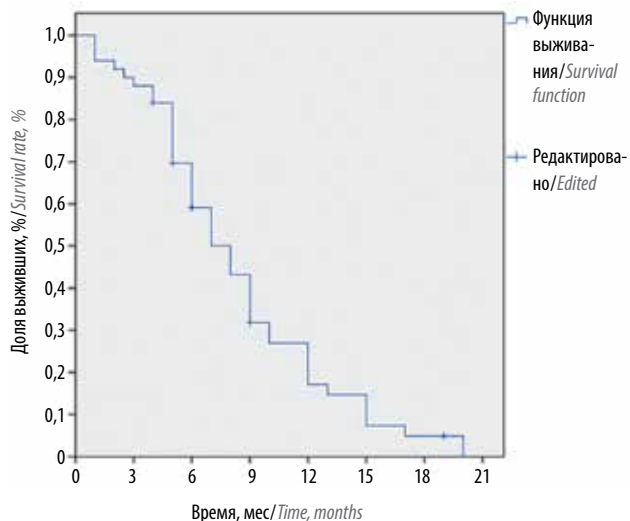
Фактор Factor	Значение Value
Средний возраст, лет (мин.–макс., $\sigma$ ) Mean age, years (min.–max., $\sigma$ )	59 (34–79; 10,7)
Женский пол, $n$ (%) Female gender, $n$ (%)	17 (34,0)
Показатель T, $n$ (%): T stage, $n$ (%):	
1	0
2	3 (6,0)
3	17 (34,0)
4	25 (50,0)
нет данных no data	5 (10,0)
Показатель N, $n$ (%): N stage, $n$ (%):	
0	7 (14,0)
1	13 (26,0)
2	18 (36,0)
нет данных no data	12 (24,0)
Синхронные метастазы, $n$ (%) Synchronous metastases, $n$ (%)	34 (68,0)
Левосторонняя локализация первичной опухоли, $n$ (%) Left-sided localization of the primary tumor, $n$ (%)	46 (92,0)
Удаление первичной опухоли в анамнезе, $n$ (%) Removal of the primary tumor in the past, $n$ (%)	36 (72,0)
Адьювантная химиотерапия в анамнезе, $n$ (%) Adjuvant chemotherapy in the past, $n$ (%)	16 (32,0)
Число органов с метастазами, $n$ (%): Number of organs affected by metastasis, $n$ (%):	
1	25 (50,0)
2	18 (36,0)
3	6 (12,0)
4	1 (2,0)

первичная опухоль удалена у 72 % больных, адьювантная химиотерапия проводилась 32 % пациентов. Изолированное поражение печени метастазами выявлено у 50 % пациентов. Также видно, что исследователи старались включать в исследование пациентов с левосторонней локализацией первичной опухоли (92 %). Оксалиплатин и иринотекансодержащие двойные комбинации назначались примерно в равных пропорциях. Большинству пациентов (84 %) проводилась терапия с включением цетуксимаба.

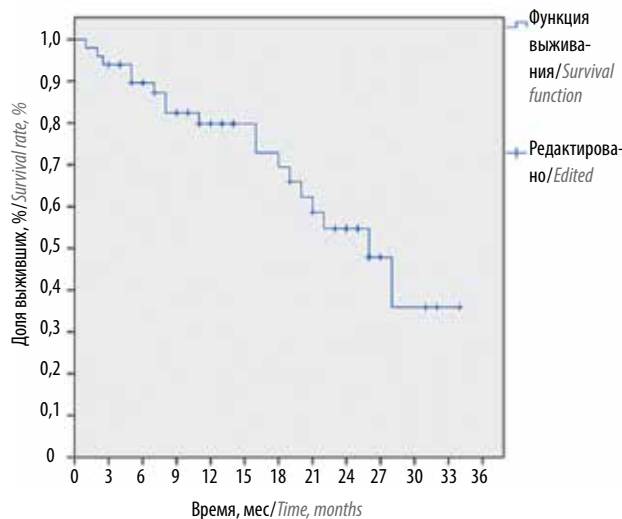
**Оценка эффективности.** Объективный эффект зарегистрирован у 18 (36 %) из 50 пациентов, контроль болезни – у 32 (64 %) из 50, прогрессирование – у 18 (36 %). Резекция органов с метастазами в объеме R0 выполнена 8 (16 %) из 50 пациентов: у 1 пациента – резекция легких, у 7 – операции на печени. В группе пациентов с изолированным поражением печени частота метастазэктомии составила 24 % (6 из 25 пациентов). При медиане наблюдения 14 мес (от 1 до

Фактор Factor	Значение Value
Метастазы в печени, $n$ (%) Liver metastases, $n$ (%)	39 (78,0)
Изолированное поражение печени, $n$ (%) Isolated liver damage, $n$ (%)	25 (50,0)
Метастазы в легкие, $n$ (%) Lung metastases, $n$ (%)	20 (40,0)
Химиотерапия 1-й линии, $n$ (%): First-line chemotherapy, $n$ (%):	
FOLFOX	26 (52,0)
FOLFIRI	24 (48,0)
Анти-EGFR антитела, $n$ (%): Anti-EGFR antibodies, $n$ (%):	
цетуксимаб cetuximab	42 (84,0)
панитумумаб panitumumab	8 (16,0)
Клинический центр, $n$ (%): Clinical center, $n$ (%):	
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia	23 (46,0)
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia	19 (38,0)
ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России A.N. Ryjikh State Scientific Center of Coloproctology	6 (12,0)
Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute	2 (4,0)





**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессирования  
**Fig. 1.** Relapse-free survival



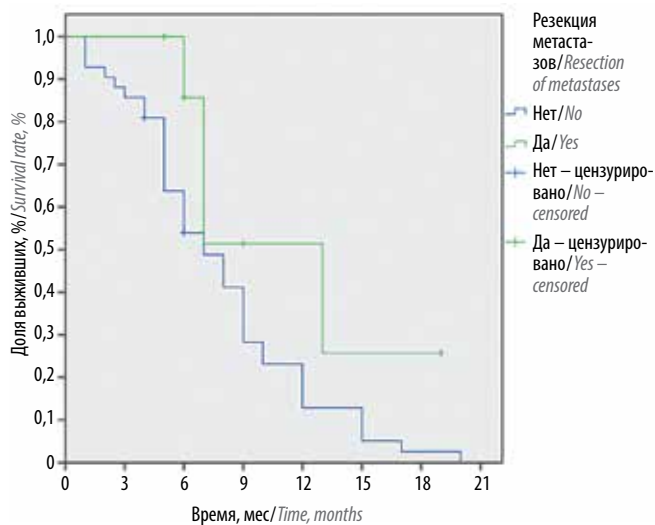
**Рис. 2.** Продолжительность жизни пациентов  
**Fig. 2.** Duration of patients life

34 мес) медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 мес (95 % ДИ 6,2–9,8) (рис. 1), медиана продолжительности жизни – 26 мес (95 % ДИ 19,7–32,2) (рис. 2).

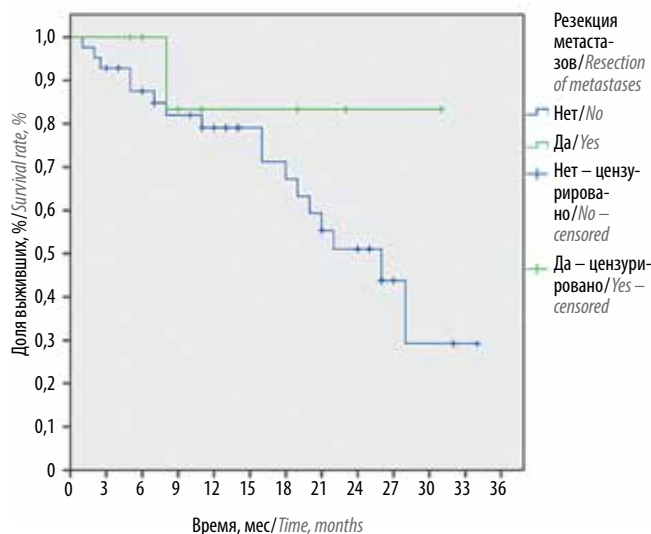
В группе пациентов, которым была выполнена резекция органов с метастазами, и выживаемость без прогрессирования (отношение рисков (ОР) 0,4; 95 % ДИ 0,04–2,30;  $p = 0,09$ ) (рис. 3) и продолжительность жизни (ОР 0,3; 95 % ДИ 0,1–1,1;  $p = 0,09$ ) (рис. 4) были выше. Более того, расчетная 2-летняя общая выживаемость в группе больных с метастазэктомиями составила 83 % против 51 % в группе пациентов, которым метастазы не удалялись. Среди пациентов, у которых был зарегистрирован объективный

эффект, в группе больных с метастазэктомиями ( $n = 4$ ) 2-летняя общая выживаемость составила 100 % против 72 % в группе пациентов без резекций органов с метастазами ( $n = 14$ ).

Проведенный регрессионный анализ признаков, указанных в табл. 1–3, не позволил выявить клинические факторы, значимо ассоциированные с выполнением резекций органов с метастазами. Отмечена лишь тенденция к большему шансу выполнения хирургического вмешательства при поражении только одного органа метастазами (ОШ 3,6; 95 % ДИ 0,7–20,1;  $p = 0,1$ ), изолированном поражении метастазами только печени (ОШ 3,6; 95 % ДИ 0,6–20,1;  $p = 0,1$ ), отсутствии метастазов в легких (ОШ 5,7; 95 % ДИ 0,6–51,2;



**Рис. 3.** Влияние резекции органов с метастазами на выживаемость без прогрессирования  
**Fig. 3.** Effect of resection of organs with metastases on progression-free survival



**Рис. 4.** Влияние резекции органов с метастазами на продолжительность жизни пациентов  
**Fig. 4.** Effect of resection of organs with metastases on patients life duration

Таблица 2. Частота развития нежелательных явлений

Table 2. Incidence of adverse events

Тип нежелательных явлений Adverse events	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Любые нежелательные явления любой степени тяжести Any adverse events of any grade	49 (98,0)
Нежелательные явления, n (%): Adverse events, n (%):	
I–II степени тяжести grade I–II	45 (90,0)
III–IV степени тяжести grade III–IV	13 (26,0)
Негематологические нежелательные явления, n (%): Non-hematologic adverse events, n (%):	49 (96,0)
I–II степени тяжести grade I–II	45 (90,0)
III–IV степени тяжести grade III–IV	9 (18,0)
Гематологические нежелательные явления, n (%): Hematologic adverse events, n (%):	12 (24,0)
I–II степени тяжести grade I–II	11 (22,0)
III–IV степени тяжести grade III–IV	4 (8,0)

$p = 0,1$ ), развитии дерматологической токсичности (ОШ 4,0; 95 % ДИ 0,7–22,1;  $p = 0,1$ ).

**Оценка переносимости терапии.** Нежелательные явления зарегистрированы у 98 % пациентов и чаще были ограничены I–II степенью тяжести (90 % случаев). При этом негематологические осложнения развились у 96 % пациентов (III–IV степени тяжести – у 26 %). Гематологические осложнения в первичной документации представлены только у 24 % пациентов (табл. 2).

Рассматривая спектр нежелательных явлений, следует отметить развитие дерматологической токсичности у 26 (52 %) пациентов, из них токсичность III–IV степени тяжести отмечена лишь у 4 (8 %) пациентов. Также часто регистрировались астения I–II степени тяжести (42 % пациентов), тошнота I–II степени тяжести (38 %) и диарея I–II степени тяжести (12 %) (табл. 3). Из гематологических осложнений более чем у 5 % пациентов отмечались нейтропения и анемия.

### Обсуждение

В проведенном исследовании частота резекций органов с метастазами в общей популяции пациентов с нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки составила 16 %, что соответствует нашей статистической гипотезе. В случае выполнения резекций органов с метастазами расчетная 2-летняя общая

Таблица 3. Спектр нежелательных явлений

Table 3. Range of adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Степень тяжести, n (%) Grade, n (%)	
	I–II	III–IV
Дерматологические осложнения Skin reactions	24 (48,0)	4 (8,0)
Астения Asthenia	21 (42,0)	0
Тошнота Nausea	19 (38,0)	0
Диарея Diarrhea	6 (12,0)	1 (2,0)
Анемия Anemia	3 (6,0)	1 (2,0)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	2 (4,0)	0
Нейтропения Neutropenia	6 (12,0)	2 (4,0)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	0	1 (2,0)
Венозный тромбоз Venous thrombosis	1 (2,0)	2 (4,0)
Нейропатия Neuropathy	2 (4,0)	0
Лихорадка Fever	2 (4,0)	0
Констипация Constipation	1 (2,0)	0
Гипогликемия Hypoglycemia	1 (2,0)	0
Острый инфаркт миокарда Acute myocardial infarction	0	1 (2,0)
Аритмия Arrhythmia	1 (2,0)	0

выживаемость таких пациентов составила 83 %. Данный уровень резекций отмечен и в исследованиях CRYSTAL и OPUS [12, 13]. В группе пациентов с изолированным поражением печени частота выполнения метастазэктомий составила 25 %, что также соответствует данным литературы и подтверждается результатами корреляционного анализа взаимосвязи частот резекций органов с метастазами и наличия изолированного поражения печени в сравнении с общей популяцией [14].

Полученные результаты подтверждают важность добавления анти-EGFR антител к химиотерапии в 1-й линии лечения с целью увеличения шансов удаления метастазов рака толстой кишки. При этом

в сравнении с комбинациями, включающими бевацизумаб, добавление анти-EGFR антител приводит к увеличению не только частоты объективных эффектов, но и глубины ответа опухоли — 48,9 % против 32,3 % ( $p < 0,0001$ ) в исследовании FIRE3 [15].

R. Adam и соавт. в ретроспективном анализе своего опыта показали, что в случае недостижения резектабельности на 1-й линии химиотерапии у пациентов с изолированным поражением печени добавление цетуксимаба во 2-й линии позволяет перевести в резектабельное состояние значимое число больных [16].

При анализе выживаемости без прогрессирования можно было отметить, что ее показатели, как и частота объективных эффектов, несколько меньше сообщаемых в международных исследованиях, что, по-видимому, обусловлено относительно высокой долей больных, которым в анамнезе проводилась адьювантная химиотерапия (32 % против 18,9 % в исследовании CRYSTAL [1] и 16 % в исследовании PRIME [2]), и большей долей больных с синхронным метастазированием — 68 %. На выживаемость без прогрессирования может влиять и характер ведения пациентов после завершения участия в исследовании — на каком варианте поддерживающей терапии был оставлен пациент: под наблюдением, на монотерапии анти-EGFR антителами или на комбинации инфузий фторурацила и анти-EGFR препаратов. Известно, что последний вариант определяет наилучшие показатели выживаемости без прогрессирования [17].

Недостатками нашей работы могут являться отсутствие контрольной группы, превалирование в исследуемой популяции пациентов с локализацией первичной опухоли в левой половине толстой кишки, отсутствие центрального пересмотра данных компьютерной томографии (что не позволило оценить

глубину ответа опухоли на лечение), отсутствие независимого экспертного хирургического совета по оценке резектабельности как на момент включения пациента в исследование, так и при каждом оценочном визите. В этом плане мы доверились хирургам клинических центров, которые принимали участие в исследовании, так как каждая заявленная клиника имеет значительный опыт выполнения резекций органов с метастазами колоректального рака. Тем не менее последний недостаток имеет большое значение. Так, при ретроспективной оценке компьютерных томограмм в исследовании FIRE3 (рандомизированное исследование III фазы по сравнению комбинаций FOLFIRI с цетуксимабом или бевацизумабом в 1-й линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки) оказалось, что 20 % пациентов были исходно резектабельны, а на момент наилучшего эффекта терапии доля таких больных возрастала до 53 %, однако в итоге резекции органов с метастазами были выполнены лишь 16 % пациентов [18]. По этой причине становится актуальным проведение проспективного исследования по независимой хирургической оценке возможности выполнения метастазэктомий в популяции больных раком толстой кишки в онкологических клиниках РФ.

#### Выводы

Добавление анти-EGFR моноклональных антител к стандартным двойным комбинациям химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI) увеличивает частоту метастазэктомии при нерезектабельном метастатическом раке толстой кишки, что ассоциировано с выраженным увеличением продолжительности жизни пациентов и удовлетворительной переносимостью лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Cutsem E., Köhne C.H., Hitre E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408–17. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019.
2. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346–55. DOI: 10.1093/annonc/mdu141.
3. Arnold D., Lueza B., Douillard J.Y. et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713–29. DOI: 10.1093/annonc/mdx175.
4. Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C. et al. Colorectal cancer liver metastases — a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018;18(1):78. DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x.
5. Lopez-Crapez E., Adenis A., Thezenas S. et al. FOLFIRINOX plus cetuximab (CET) or bevacizumab (BEV) in patients (pts) with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) with BRAF mutated (mut) tumors: A subgroup analysis of the UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP2) trial. *J Clin Oncol*;15(suppl):3548–354.
6. Geissler M., Riera-Knorrenschild J., Tanapfel A. et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO- KRK0109). *J Clin Oncol*;15(suppl):3509.
7. Poston G., Adam R., Xu J. et al. The role of cetuximab in converting initially unresectable colorectal cancer liver metastases for resection. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(11):2001–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.07.021.
8. Heinemann V., Rivera F., O'Neil B.H. et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2016;67:11–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.07.019.
9. Venook A., Niedzwiecki D., Lenz H. et al. CALGB/SWOG 80405: analysis of patients undergoing surgery as part of treatment

- strategy. *Ann Oncol* 2014;25(suppl):abstr. LBA10.
10. Delaunoy T., Alberts S.R., Sargent D.J. et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16(3):425–9. DOI: 10.1093/annonc/mdi092.
  11. Okines A., Puerto O.D., Cunningham D. et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009;101(7):1033–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605259.
  12. Kohne C., Bokemeyer C., Heeger S. et al. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CRYSTAL and OPUS studies. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr.3576.
  13. Kohne C.H., Poston G., Folprecht G. et al. FOLFIRI plus cetuximab in patients with liver-limited or nonliver-limited RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a retrospective subgroup analysis of the CRYSTAL study. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(10):1540–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.038.
  14. Folprecht G., Grothey A., Alberts S. et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16(8):1311–9. DOI: 10.1093/annonc/mdi246.
  15. Stintzing S., Modest D.P., Fischer von Weikersthal L. et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KKR-0306) in the final RAS evaluable population. *Ann Oncol* 2014;25(suppl):abstr.LBA11.
  16. Adam R., Aloia T., Levi F. et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4593–602. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.8126
  17. Pietrantonio F., Morano F., Corallo S. et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. *J Clin Oncol*;15(suppl):3505.
  18. Modest D.P., Denecke T., Pratschke J. et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer—central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer* 2018;88:77–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.028.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

М.Ю. Федянин/M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>  
 А.А. Трякин/A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>  
 С.А. Тюляндин/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.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.