

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-50-59

## Выбор последовательности комбинаций химиопрепаратов и моноклональных антител в лечении больных метастатическим раком толстой кишки

М. Ю. Федянин, С. А. Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Резюме:** В настоящем обзоре литературы проанализированы работы, посвященные выбору терапии первой и последующих линий лечения у больных метастатическим раком толстой кишки. Обсуждены данные по результатам сочетания таргетных моноклональных антител с различными режимами химиотерапии. Освещены современные исследования по тактике выбора последовательности таргетной терапии у больных с метастатическим заболеванием. Также рассмотрены вопросы влияния различных факторов на эффективность терапии теми или иными препаратами и их места в выборе терапии при раке толстой кишки.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, таргетная терапия, химиотерапия, рандомизированные исследования, последовательность режимов терапии

### Введение

В 2004 г. в лечении больных диссеминированным раком толстой кишки было зарегистрировано всего две комбинации химиопрепаратов: оксалиплатина с фторпиримидинами и иринотеканом с фторпиримидинами. Соответственно, и выбор последовательности химиотерапевтических режимов был несложен: с чего бы ни начинали лечение (на основе оксалиплатина или иринотекана), при прогрессировании переходили на альтернативный режим (после оксалиплатина назначали иринотекан и наоборот). При этом продолжительность жизни пациентов не различалась от того, с какой схемы было начато лечение [1]. Однако к настоящему времени в ряде стран в лечении больных раком толстой кишки в первой линии зарегистрировано еще три таргетных препарата (бевацизумаб, панитумумаб и цетуксимаб), а во второй линии – цираумаб. Это не только усложняет выбор комбинации для первой линии лечения, но ставит вопрос перед химиотерапевтом: какую оптимальную последовательность схем препаратов предпочесть, чтобы добиться максимальной продолжительности жизни у пациента. Решению этого вопроса и посвящен настоящий обзор литературы.

### Выбор терапии после адъювантного лечения

В РФ третья стадия болезни диагностируется приблизительно у четверти больных [2]. Именно этим пациентам показано проведение адъювантной химиотерапии с включением капецитабина и оксалиплатина [3]. Встает вопрос, что назначить пациентам после адъювантной

химиотерапии. Для его решения можно обратиться к результатам двух незапланированных поданализов проспективно проведенных исследований III фазы: TRIBE (сравнение в первой линии режимов FOLFOXIRI + бевацизумаб и FOLFIRI + бевацизумаб) и SWJOG4407GS (сравнение в первой линии режимов FOLFOX + бевацизумаб и FOLFIRI + бевацизумаб). В обеих работах режим FOLFIRI был ассоциирован с улучшением показателей выживаемости у больных после адъювантной химиотерапии в сравнении с режимами, включившими оксалиплатин [4, 5].

Эффективность оксалиплатина при повторном назначении напрямую зависит от времени без прогрессирования с момента окончания первичной терапии оксалиплатином. Это было продемонстрировано при совокупном анализе результатов исследований OPTIMOX 1, OPTIMOX 2 и лечения пациентов с прогрессированием после неoadъювантной и/или адъювантной химиотерапии режимом FOLFOX по поводу удаления метастазов рака толстой кишки. Было выявлено, что медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, у которых режимы с оксалиплатином повторно назначались в течение 6 мес. с момента окончания первичного назначения оксалиплатина, составила всего 3 мес., через 6–12 мес. – 4,8 мес., после 12 мес. – 7,1 мес. ( $p < 0,001$ ) [6].

Таким образом, в случае прогрессирования после окончания адъювантной химиотерапии с включением оксалиплатина лучше переходить на схемы лечения, содержащие иринотекан. Оксалиплатин можно повторно назначать, если с момента окончания адъювантной химиотерапии прошло более 12 мес. без прогрессирования.

### Выбор режима лечения в первой линии терапии

В 2005 г. наибольшая продолжительность жизни больных метастатическим раком толстой кишки достигалась в том случае, если пациент за все время лечения получил все зарегистрированные к тому времени химиопрепараты [7]. Это и в настоящее время актуально, так как только 60% больных получают вторую линию лечения, следовательно, наиболее активный режим лечения должен быть проведен на первой линии.

### Какой режим химиотерапии лучше комбинировать с таргетным препаратом

Не менее важным является правильное сочетание таргетного препарата и химиотерапевтического режима. Так, не следует комбинировать моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) с пероральными формами фторпиримидинов (например, со схемой XELOX) или со струйными введениями фторурацила (например, с режимом FLOX). В указанных сочетаниях анти-EGFR антитела не улучшили показатели выживаемости пациентов [8, 9]. При этом данные антитела не влияют ни на фармакокинетику фторпиримидинов, ни на частоту осложнений при комбинации со струйным введением фторурацила или приемом капецитабина, чтобы этим можно было объяснить отсутствие эффекта от добавления таргетных препаратов [10]. В то же время известно, что ингибирование EGFR приводит к уменьшению экспрессии тимидилатсинтетазы, уровень которой обратно коррелирует с эффективностью фторурацила [11, 12].

Если сомнений в эффективности сочетания панитумумаба и оксалиплатина по результатам исследования PRIME не было [13], то оставался открытым вопрос об эффективности комбинации цетуксимаба и оксалиплатина. Два метаанализа рандомизированных исследований показали, что добавление цетуксимаба к оксалиплатин-содержащей химиотерапии при раке толстой кишки значительно улучшает показатели выживаемости без прогрессирования [14, 15]. Также результаты исследования CALGB/SWOG 80405, в котором более 70% больных получали в первой линии комбинацию FOLFOX и цетуксимаба, подтвердили эффективность данного сочетания препаратов, показав медиану продолжительности жизни 30,1 мес. [16].

Комбинация анти-EGFR антител с иринотекан-содержащими режимами химиотерапии при раке толстой кишки показала свою эффективность в большом числе рандомизированных исследований III фазы. При этом эффективность бевацизумаба не зависела от применяемой схемы химиотерапии [17]. Тем не менее в оригинальном исследовании, проведенном J. Carrasco с соавторами, была попытка определить наилучшее сочетание химиотерапевтического режима и таргетного препарата при раке толстой кишки. Исследователи оценили частоту

значимых патоморфологических эффектов в метастазах рака толстой кишки у 264 больных после проведенного индукционного лечения различными комбинациями таргетных и химиопрепаратов. Было выявлено, что наибольшая частота выраженных патоморфологических эффектов достигалась при сочетании анти-EGFR антител с иринотекан-содержащими режимами химиотерапии: 55% против 6% при комбинациях с оксалиплатином, а также бевацизумаба с оксалиплатин-содержащими схемами: 60% против 17% при сочетании с иринотеканом. Однако следует помнить, что исследование носило ретроспективный характер [18].

Если при лечении больных метастатическим раком толстой кишки рассматривать другие антиангиогенные препараты, зарегистрированные в мире наряду с бевацизумабом, такие как афлиберцепт и рамуцирумаб, то при их назначении также есть некоторые нюансы выбора химиотерапевтического режима. По результатам рандомизированных исследований III фазы оба препарата зарегистрированы только в сочетании с режимом FOLFIRI во второй линии терапии [19, 20]. Эффективность данных моноклональных антител в первой линии или в комбинациях с оксалиплатин-содержащими режимами не доказана [21–24].

### Какой таргетный препарат выбрать в первой линии лечения

Если рассматривать популяцию пациентов с неоперабельным метастатическим раком толстой кишки, то на первом этапе выбор терапии будет определяться функциональным статусом больного. При тяжелом состоянии пациента рекомендуется проведение симптоматической терапии; при состоянии средней степени тяжести и способности перенести химиотерапию можно назначить монотерапию фторпиримидинами или их сочетание с бевацизумабом, монотерапию анти-EGFR моноклональными антителами при отсутствии мутации в генах RAS в опухоли либо дуплеты химиотерапии в редуцированных дозах [25]. Труднее выбрать таргетный агент для пациентов в удовлетворительном состоянии. В данном случае выбор терапии основывается на мутационном статусе генов RAS и BRAF в опухоли. К настоящему времени проведено три рандомизированных исследования сравнения комбинации химиопрепаратов с бевацизумабом или анти-EGFR моноклональными антителами при отсутствии мутации в генах RAS. Проведенный метаанализ этих исследований показал, что добавление панитумумаба или цетуксимаба к химиотерапии ассоциировано со статистически значимым повышением частоты объективных ответов и продолжительности жизни, но не выживаемости без прогрессирования [26]. Также отмечено, что комбинации с анти-EGFR антителами приводят к более значимому уменьшению проявлений болезни в размерах, которое наступает раньше, чем на комбинациях с бевацизумабом

[27, 28]. Данное наблюдение послужило основой к рекомендации применения комбинации анти-EGFR моноклональных антител совместно с химиотерапией в первой линии при диком типе генов RAS в случаях необходимости быстрого уменьшения размеров опухоли, то есть с целью циторедукции. Например, при потенциально операбельных метастазах рака толстой кишки или при метастатическом поражении, которые проявляются клинически выраженным болевым синдромом, начинающимися явлениями органной недостаточности (повышение трансаминаз печени, одышка и т.п.). В клинических ситуациях, когда требуется достижение лишь контроля болезни, химиотерапевт вправе выбрать между двумя равнозначными режимами: с бевацизумабом или анти-EGFR моноклональными антителами.

Такой логичный алгоритм выбора таргетного препарата в первой линии лечения стал спорным после получения результатов исследования CALGB/SWOG 80405, где выявлено влияние локализации первичной опухоли не только на прогноз болезни, но и на эффективность комбинации химиотерапии с тем или иным таргетным препаратом. Так, даже при диком типе гена KRAS добавление цетуксимаба к химиотерапии в первой линии было эффективнее бевацизумаба только при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки: медиана продолжительности жизни составила 36 мес. против 31,4 мес. Тогда как при поражении опухолью правых отделов роль цетуксимаба была не столь выражена: 16,7 мес. против 24,2 мес. в группе с бевацизумабом. Не отмечено зависимости между чувствительностью опухоли к тому или иному режиму химиотерапии (FOLFOX или FOLFIRI) и локализацией первичной опухоли [29]. Несмотря на такую разницу в показателях выживаемости, необходимо учитывать, что это результаты ретроспективного анализа и группы сравнения могут быть не сбалансированы по прогностическим факторам. Кроме того, в основе различий, вероятнее всего, лежат молекулярные нарушения, свойственные опухолям правой половины, где чаще встречается мутация в гене BRAF и CIMP фенотип, ниже экспрессия лигандов к рецепторам EGFR (EREG и AREG), что ассоциировано с низкой эффективностью терапии анти-EGFR моноклональными антителами [30].

### Выбор второй линии терапии

Если выбор режима химиотерапии во второй линии довольно прост: с чего бы вы ни начинали лечение при прогрессировании, вы переходили на альтернативный режим химиопрепаратов (после оксалиплатина назначаете иринотекан и наоборот), то вопрос о наилучшей последовательности таргетных препаратов остается открытым. Здесь клиницист сталкивается с двумя принципиально различными ситуациями: прогрессирование после бевацизумаба

или после анти-EGFR моноклональных антител в первой линии.

### Первая линия – терапия с включением бевацизумаба

#### *Продолжение антиангиогенного воздействия и во второй линии*

В предклинических работах было показано, что продолжение воздействия антиангиогенными препаратами в процессе прогрессирования опухоли толстой кишки оказывается эффективным. Клинически было проведено несколько крупных ретроспективных исследований по оценке течения болезни при прогрессировании на фоне комбинации химиопрепаратов с бевацизумабом в первой линии лечения: пациенты или не получали лечения, или происходила замена химиопрепаратов и отмена бевацизумаба, или продолжалась терапия бевацизумабом, а менялась лишь химиотерапевтическая составляющая режима лечения. Так, в исследовании BRITe медиана выживаемости без прогрессирования в группе с продолжением терапии бевацизумабом была значимо выше в сравнении с группой с прекращением бевацизумаба: 19,2 против 9,5 мес. ( $p < 0,001$ ). Отметим, что в группе пациентов, которым не проводилась терапия второй линии, медиана времени до прогрессирования составила всего 3,6 мес. Авторы исследования подчеркнули, что подход продолжения антиангиогенного препарата при прогрессировании реализовался независимо от характера первой линии химиотерапии (иринотекан- или оксалиплатин-содержащие режимы) [31]. Аналогичные результаты были достигнуты и в исследовании ARIES [32]. Полученные данные явились предпосылкой к проведению проспективного рандомизированного исследования III фазы.

В исследовании TML18147820 больные метастатическим раком толстой кишки с прогрессированием болезни после как минимум трех месяцев химиотерапии с бевацизумабом были рандомизированы на две группы: продолжение бевацизумаба со сменой химиотерапевтического режима или отмена бевацизумаба и назначение альтернативной химиотерапевтической комбинации. Медиана продолжительности жизни в группе больных, получавших бевацизумаб и во второй линии, составила 11,2 мес., в контрольной группе – 9,8 мес. ( $p = 0,0062$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования – 5,7 и 4,1 мес. соответственно ( $p < 0,001$ ). Продолжение антиангиогенной терапии и во второй линии лечения не привело к значимому увеличению числа осложнений 3–4 степени, в том числе и характерных для бевацизумаба. При поданализе авторы показали, что данный антиангиогенный подход эффективен, как и при ретроспективных исследованиях, независимо от химиотерапевтического режима в первой линии лечения. Однако у женщин, а также пациентов с низким соматическим статусом продолжение бе-

вацизумаба во второй линии не приводило к значимому улучшению показателей выживаемости (OR – 0,99 и 0,87 соответственно) [33].

В 2013 г. были представлены результаты другого проспективного рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности продолжения бевацизумаба во второй линии лечения – BEBYR. В отличие от исследования TML18147, здесь в первой линии лечения допускалось назначение комбинации бевацизумаба с любым химиотерапевтическим компонентом, а не только оксалиплатин- или иринотекан-содержащих схем. Было рандомизировано 184 пациента. Несмотря на расширение популяции включенных в исследование больных, авторы также получили повышение показателей выживаемости без прогрессирования (HR=0,66,  $p = 0,0065$ ) и статистически незначимое повышение продолжительности жизни (HR=0,75,  $p = 0,11$ ) в группе продолжения терапией бевацизумабом. При подгрупповом анализе не подтвердилось предикторное значение пола пациента, но эффект от продолжения бевацизумаба во второй линии, так же как и в исследовании TML18147, не отмечен в группе больных с низким функциональным статусом (HR=0,86). С другой стороны, эффект от продолжения терапии бевацизумабом наблюдался независимо от длительности терапии бевацизумабом в первой линии ( $\leq 3$  и  $> 3$  мес.) [34]. В исследовании TML18147 длительность терапии бевацизумабом в первой линии лечения менее 3 мес. являлась критерием невключения.

В процессе терапии бевацизумабом происходит снижение концентрации мишени к бевацизумабу – сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), однако опухоль и опухолевое микроокружение начинает продуцировать другие ангиогенные факторы, тем самым вновь стимулируя ангиогенез. Это было продемонстрировано в исследовании различных факторов ангиогенеза в процессе терапии 46 больных раком толстой кишки комбинацией FOLFIRI + бевацизумаб. Отмечено достоверное снижение уровня VEGF в сыворотке крови, но значимое повышение уровня интерлейкина-8 и плацентарного фактора роста (PlGF), обладающих ангиогенными свойствами и достигающих максимальных значений при прогрессировании заболевания [35]. Аналогичные результаты были получены при изучении динамики факторов ангиогенеза при терапии режимом FOLFOXIRI + бевацизумаб [36, 37]. Это послужило предпосылкой к разработке нового антиангиогенного препарата, о котором говорилось выше, – афлиберцепта. В данном разделе статьи нам интересен поданализ исследования VELOUR в группе пациентов, получавших бевацизумаб в первой линии лечения, – практически треть пациентов, включенных в исследование. Продолжение антиангиогенной терапии афлиберцептом в данной подгруппе было эффективным преимущественно у пациентов с хорошим функциональным статусом (ECOG=0–1), отсутствием прогрессирования в течение

6 мес. с момента окончания адъювантной химиотерапии, при поражении метастазами не более одного органа (HR=0,74) [38]. При оценке токсичности афлиберцепта в группе пациентов, получавших на первой линии бевацизумаб, отметим, что применение афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI ассоциировано не только с осложнениями, характерными для антиангиогенных препаратов, но и с большим процентом диарей и нейтропений [38].

В январе 2015 г. были представлены результаты исследования RIASE по сравнению рамудирумаба и плацебо в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки после прогрессирования на режимах с оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом. Рамудирумаб, в отличие от бевацизумаба и афлиберцепта, представляет собой моноклональное антитело к рецептору сосудисто-эндотелиального фактора роста – VEGFR2. В группе с исследуемым препаратом показатели выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни были статистически значимо лучше в сравнении с плацебо: медианы выживаемости без прогрессирования составили 5,7 против 4,5 мес. (HR=0,79; 95% ДИ 0,70–0,90;  $p = 0,0005$ ); медианы продолжительности жизни – 13,3 и 11,7 мес. (HR=0,84; 95% ДИ 0,73–0,98;  $p = 0,0219$ ). Однако частота достижения объективного ответа была одинаковой между группами сравнения: 13,4 против 12,5% [20].

#### *Переключение на анти-EGFR моноклональные антитела*

При прогрессировании на бевацизумабе в первой линии можно рассмотреть такой подход, как назначение анти-EGFR моноклональных антител во второй линии. Однако в предклинических работах было отмечено, что повышение уровня проангиогенных факторов, в частности VEGF, коррелирует с отсутствием эффекта от цетуксимаба [39]. При валидации данных находок уже в клинике по результатам ретроспективного анализа эффект от добавления цетуксимаба к химиотерапии был выше у больных, не получавших бевацизумаб в первой линии: медиана выживаемости, связанной с заболеванием, составила 9,1 против 4,9 мес. ( $p = 0,026$ ) [40]. В дальнейшем были представлены результаты нескольких рандомизированных исследований по сравнению химиотерапий с или без анти-EGFR моноклональных антител во второй линии при прогрессировании на бевацизумабе. В исследовании COMETS при прогрессировании заболевания на фоне комбинации FOLFIRI + бевацизумаб больных рандомизировали на две группы, получавших режим FOLFOX или иринотекан с цетуксимабом; в случае дальнейшей отрицательной динамики пациенты после FOLFOX получали иринотекан с цетуксимабом и наоборот. В исследование было включено 109 больных. Выживаемость без прогрессирования во второй линии между группами не различалась. В то же время медиана продолжительности жизни была статистически незначимо

выше в группе только химиотерапии во второй линии, а цетуксимаба с иринотеканом – в третьей линии: 18,6 против 12,3 мес. (HR=0,77; p=0,22) [41]. На ASCO 2016 г. были представлены результаты еще одного исследования с похожим дизайном – Prodigе 18–UNICANCER GI. Пациенты после прогрессирования на комбинации бевацизумаба с любым режимом химиотерапии в первой линии в дальнейшем получали альтернативный режим химиотерапии с продолжением терапии бевацизумабом или цетуксимабом. В исследование было включено 130 больных. Медианы выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни были выше в группе пациентов, продолжавших терапию бевацизумабом, в сравнении с пациентами, которым назначали во второй линии цетуксимаб: 7,1 против 5,6 мес. (HR=1,43; p=0,06) и 15,9 против 10,6 мес. (HR=1,44; p=0,08) [42].

Также проведено сравнительное исследование II фазы по оценке режимов FOLFIRI + бевацизумаб и FOLFIRI + панитумумаб при прогрессировании после режимов с оксалиплатином и бевацизумабом в первой линии лечения. Статистическая гипотеза в исследовании отсутствовала, было рандомизировано 182 пациента с диким типом гена KRAS. При сравнении режимов не было выявлено статистически значимых различий между панитумумабом и бевацизумабом ни в отношении выживаемости без прогрессирования, ни в отношении продолжительности жизни: HR=1,01 и 1,06 соответственно. Однако, как и в предыдущих работах, медиана продолжительности жизни была выше в группе с бевацизумабом: 21,4 против 18 мес. [43].

Также доступны результаты поданализа исследования 20050181 – сравнения режима FOLFIRI + панитумумаб и FOLFIRI во второй линии лечения. В данном исследовании 115 пациентов получали бевацизумаб в первой линии терапии. При этом эффект от добавления панитумумаба был значим в отношении выживаемости без прогрессирования как в группе с бевацизумабом в первой линии, так и без него: HR=0,71 и 0,86 соответственно [44].

Интересно, что при прямом сравнении монотерапии цетуксимабом и панитумумабом во второй линии лечения в рамках исследования ASPЕССТ в подгруппе пациентов, получавших бевацизумаб в первой линии лечения, назначение панитумумаба приводило к статистически значимо лучшим показателям медианы продолжительности жизни: 11,3 против 9,8 мес. (HR=0,73; 95% ДИ 0,56–0,96; p<0,05), но не выживаемости без прогрессирования [45]. Возможно, это связано с последующими линиями терапии и различиями в молекулярных изменениях в опухоли, возникающих в процессе лечения тем или иным моноклональным антителом к EGFR.

Таким образом, у пациентов, которым проводилась терапия бевацизумабом в первой линии, продолжение терапии антиангиогенными препаратами (бевацизумабом или афлиберцептом) во второй линии показывает лучшие результаты, нежели переключение на анти-EGFR

моноклональные антитела. Последние лучше оставить на третью линию, назначая их в монорежиме или в комбинации с иринотеканом. Эффект от продолжения антиангиогенной терапии во второй линии наиболее выражен у пациентов с ECOG=0–1, мужского пола (бевацизумаб), с поражением метастазами не больше одной области, отсутствием прогрессирования на фоне адъювантной химиотерапии в анамнезе (афлиберцепт).

### Первая линия – терапия с включением анти-EGFR препаратов

#### Переключение на антиангиогенные моноклональные антитела

Если обратиться к данным предклинических экспериментов, то на фоне развития резистентности к анти-EGFR моноклональным антителам отмечается повышение уровня проангиогенных факторов. А именно происходит увеличение экспрессии VEGF и VEGFR1 в клетках рака толстой кишки, что определяет чувствительность к последующему антиангиогенному воздействию [46, 47]. Клиническое подтверждение полученным находкам представлено в результатах ретроспективного анализа добавления бевацизумаба во второй и последующих линиях химиотерапии после прогрессирования на цетуксимаб-содержащих схемах. Так, объективный эффект зарегистрирован у 50% больных, получавших бевацизумаб во второй линии, и в 30% случаях, когда бевацизумаб добавляли к третьей линии химиотерапии [48].

Для оценки эффективности терапии второй линии при прогрессировании на фоне анти-EGFR препаратов в первой линии также можно обратиться к результатам поданализов рандомизированных исследований первой линии FIRE3 и PEAK.

В исследовании III фазы FIRE3 проведено сравнение комбинаций FOLFIRI с цетуксимабом и FOLFIRI с бевацизумабом у больных метастатическим раком толстой кишки и диким типом гена KRAS. В анализ было включено 526 больных. Частота объективных эффектов, медианы выживаемости без прогрессирования не различались между группами сравнения с цетуксимабом и бевацизумабом: 62 против 58% и 10 против 10,3 мес. соответственно. Однако медиана продолжительности жизни была значимо выше в группе с цетуксимабом: 28,7 против 25 мес. (HR=0,77; 95% ДИ 0,62–0,96; p=0,017). При запланированном поданализе по популяции больных с диким типом генов RAS (KRAS и NRAS) частота объективных ответов и выживаемость без прогрессирования по-прежнему не отличались в группах цетуксимаба и бевацизумаба, однако различие между медианами продолжительности жизни увеличилось до 7,5 мес. (HR=0,7; 95% ДИ 0,53–0,92; p=0,011). При оценке характера второй линии лечения было отмечено, что в группе пациентов с цетуксимабом наиболее длительная средняя продолжительность терапии

второй линии достигалась, если пациенты получали во второй линии режимы с бевацизумабом, – 29,3 мес. (0,3–131,3). Тогда как в случае продолжения анти-EGFR терапии во второй линии эта цифра составила 10,1 мес. (0,3–83,9), химиотерапии без таргетных препаратов – 13,4 мес. (0,3–103,4) [49].

В рандомизированном исследовании II фазы PEAK проводилось сравнение эффективности терапий режимами FOLFOX + панитумумаб и FOLFOX + бевацизумаб в качестве первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки. По обновленным данным, при диком типе гена RAS медиана продолжительности жизни в группе панитумумаба составила 41,3 мес. против 28,9 мес. в группе с бевацизумабом. При этом длительная выживаемость в группе с панитумумабом оставалась высокой независимо от того, назначался бевацизумаб во второй линии терапии или нет [50].

#### Продолжение терапии анти-EGFR антителами

Другой опцией при прогрессировании на анти-EGFR препаратах является попытка продолжить анти-EGFR терапию во второй линии, несмотря на прогрессирование. Данный подход изучался в исследовании CAPRI GOIM: при прогрессировании на режиме FOLFIRI с цетуксимабом пациентам с диким типом гена KRAS назначался либо режим FOLFOX, либо его комбинация с цетуксимабом. Только в случае отсутствия мутаций в четырех генах (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA) отмечен выигрыш от продолжения терапии цетуксимабом в выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни: HR=0,56 (p=0,025) и HR=0,57 (p=0,056) соответственно. У остальных пациентов показатели выживаемости значи-

мо не различались. Возможно, это объясняется гетерогенностью и клональной эволюцией опухолевых клеток, когда на фоне терапии цетуксимабом уменьшается число клеток с диким типом гена KRAS, но увеличивается резистентная к анти-EGFR воздействию популяция клеток с мутацией в гене KRAS [51].

Таким образом, можно сделать вывод, что при прогрессировании на комбинациях с анти-EGFR препаратами в первой линии наилучшие показатели отмечаются при переключении на комбинации с бевацизумабом.

## Заключение

Появление новых предикторных маркеров, новых препаратов и комбинаций, а также длительный срок жизни пациентов усложняют выбор не только режима для первой линии лечения, но и наилучшей для пациента последовательности химиотерапии и таргетных агентов. В настоящее время выбор первой линии в первую очередь определяется функциональным статусом пациента, целью терапии и мутационными характеристиками опухоли. Также появляется все больше данных об оптимальной последовательности таргетной терапии у больных с диким типом генов RAS. На наших глазах происходит изменение парадигмы восприятия докторами и больным заболеванием толстой кишки как «фатальной» болезни, где основной целью было улучшение качества жизни, и переход к восприятию данного заболевания как хронического процесса, когда специфическая терапия в комбинации с локальными методами лечения позволяет пациентам жить с метастазами годами.

## Информация об авторах

**Михаил Ю. Федянин**, к. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: fedianinmu@mail.ru

**Сергей А. Тюляндин**, д. м. н., профессор, зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-50-59

**For citation:** Fedyanin M. Yu., Tjulandin S. A. Optimal sequences and combination of chemotherapy and monoclonal antibodies in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Malignant Tumours* 2018; 2:50–59 (In Russ.)

## Optimal sequences and combination of chemotherapy and monoclonal antibodies in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer

M. Yu. Fedyanin, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Abstract:** In this review we analyzed results of studies concerning the choice of first and subsequent lines of therapy in patients with metastatic colon cancer. We discussed data of various combinations of monoclonal antibodies with different chemotherapeutic regimens. Also we discussed modern preclinical and clinical trials concerning strategy of choice of targeted therapy sequence in patients with metastatic disease. We considered the impact of various molecular and clinical factors on the effectiveness of drugs and determined their application for therapy choice for colon cancer.

**Keywords:** colorectal cancer, targeted therapy, chemotherapy, sequence of chemotherapy

### Information about the authors

**Mikhail Yu. Fedyanin**, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: fedyaninmu@mail.ru

**Sergey A. Tjulandin**, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: stjulandin@gmail.com

### Литература • References

1. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (2). P. 229–237. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. [Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. (eds.). Moscow: MNI OI im. P. A. Gercena filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2015 (In Russ.)].
3. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Адьювантная химиотерапия при раке ободочной кишки. *Фарматека*. 2011. № 7 (220). С. 21–27. [Fedyanin M. Ju., Tryakin A. A., Tjulandin S. A. Adjuvantnaya himioterapiya pri rake obodochnoi kishki. *Farmateka*. 2011. No. 7 (220). P. 21–27 (In Russ.)].
4. Yamazaki K., Nagase M., Tamagawa H. et al. A randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: West Japan Oncology Group study 4407G (WJOG4407G). *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr 3534).
5. Falcone A., Cremolini C., Masi G. et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (suppl; abstr 3505).
6. de Gramont A. H., Chibaudel L. B., Bourges O. et al. Definition of oxaliplatin sensitivity in patients with advanced colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based therapy. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 15s (suppl; abstr 4024).

7. Grothey A., Sargent D., Goldberg R. M., Schmoll H. J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (7). P. 1209–1214. doi: 10.1200/JCO.2004.11.037.
8. Madi A., Fisher D., Wilson R. H., Adams R. A. et al. Oxaliplatin/capecitabine vs oxaliplatin/infusional 5-FU in advanced colorectal cancer: the MRC COIN trial. *Br. J. Cancer.* 2012. Vol. 107 (7). P. 1037–1043. doi: 10.1038/bjc.2012.384.
9. Tveit K. M., Guren T., Glimelius B., Pfeiffer P. 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 metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (15). P. 1755–1762. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0915.
10. Ku G. Y., Haaland B. A., Lopes G. de L. Jr. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 70. P. 231–238. doi: 10.1007/s00280-012-1898-7.
11. Bijnsdorp I. V., Kruyt F. A., Fukushima M., Smid K., Gokoel S., Peters G. J. Molecular mechanism underlying the synergistic interaction between trifluorothymidine and the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib in human colorectal cancer cell lines. *Cancer Sci.* 2010. Vol. 101. P. 440–447. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01375.x.
12. Kim H. P., Yoon Y. K., Kim J. W., Smid K., Gokoel S., Peters G. J. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 tyrosine kinase inhibitor, downregulates thymidylate synthase by inhibiting the nuclear translocation of EGFR and HER2. *PLoS One.* 2009. Vol. 4. e5933.
13. Douillard J. Y., Siena S., Cassidy J., Tabernero J., Burkes R. 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. Vol. 25 (7). P. 1346–1355. doi: 10.1093/annonc/mdu141.
14. Wen F., Tang R., Sang Y., Li M., Hu Q., Du Z., Zhou Y. et al. Which is false: Oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Cancer Sci.* 2013. Vol. 104. No. 10. P. 1330–1338. doi: 10.1111/cas.12224.
15. Ku G. Y., Haaland B. A., de Lima Lopes G. Jr. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 70. P. 231–238. doi: 10.1007/s00280-012-1898-7.
16. Venook A. P., Niedzwiecki D., Lenz H. J., Innocenti F. et al. Cancer and Leukemia Group B (Alliance), SWOG, and ECOG. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr LBA3).
17. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Химиотерапия больных метастатическим раком толстой кишки // Онкологическая колопроктология. 2012. № 2. С. 26–34. doi: http://dx.doi.org/10.17650/2220-3478-2012-0-2-26-34. [Fedyanin M. Y., Tryakin A. A., Tjulandin S. A. Chemotherapy of metastatic colon cancer. *Oncological Coloproctology*. 2012. Vol. (2). P. 26–34. doi: 10.17650/2220-3478-2012-0-2-26-34 (In Russ.)].
18. Carrasco J., Gizzi M., Pairet G., Lannoy V. et al. Pathological responses after angiogenesis or EGFR inhibitors in metastatic colorectal cancer depend on the chemotherapy backbone. *Br. J. Cancer.* 2015. Vol. 113 (9). P. 1298–1304. doi: 10.1038/bjc.2015.321.
19. 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. Vol. 30 (28). P. 3499–3506. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
20. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A. L., Obermannova R. 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. Vol. 16 (5). P. 499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
21. Folprecht G., Pericay C., Saunders M. P., Thomas A. et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol.* 2016 Apr 18. pii: mdw176. [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/annonc/mdw176.
22. Enzinger P. C., McCleary N. J., Zheng H., Enzinger P. C. et al. Multicenter double-blind randomized phase II: FOLFOX + ziv-aflibercept/placebo for patients (pts) with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl 4S; abstr 4).
23. Chiron M. V. P., Lejeune P., Demers B., Leopold D., Bissery M. C. Synergistic activity of aflibercept (VEGF Trap) in combination with 5-fluorouracil and irinotecan in preclinical tumor models. *Proceeding from AACR-NCI-EORTC: Molecular Targets and Cancer Therapeutics*. 2007. Abstract A13. San Francisco, Calif, USA.

24. Yoon H. H., Bendell J. C., Braiteh F. S., Firdaus I. et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr 4004).
25. ESMO draft mCRC treatment algorithm presented at WCGIC 2015.
26. 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. Vol. 14 (2). P. 81–90. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.011.
27. Rivera F., Karthaus M., Hecht J. R., Fasola G. et al. First-line treatment with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in wild-type (WT) RAS metastatic colorectal carcinoma (mCRC): tumor response outcomes beyond RECIST. *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33 (suppl 3; abstr 660).
28. Heinemann V., Stintzing S., Modest D. P. et al. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur. J. Cancer.* 2015. Vol. 51 (14). P. 1927–1236. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.116
29. Venook A. P., Niedzwiecki D., Innocenti F., Fruth B. 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. Vol. 34 (suppl; abstr 3504).
30. Lee M. S., Advani S. M., Morris J., Jiang Z. Q. et al. Association of primary (1°) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor (αEGFR) therapy. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl; abstr 3506).
31. Grothey A., Sugrue M. M., Purdie D. M. et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (33). P. 5326–5334. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3212.
32. Bendell J. C., Bekaii-Saab T. S., Cohn A. L. et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist.* 2012. Vol. 17 (12). P. 1486–1495. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0190.
33. Bennouna J., Sastre J., Arnold D., Österlund P. et al.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14 (1). P. 29–37. doi: 10.1016/S1470–2045(12) 70477-1.
34. Masi G., Loupakis F., Salvatore L., Cremolini C. et al. Second-line chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (BV) in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who progressed to a first-line treatment containing BV: Updated results of the phase III “BEBYP” trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (suppl; abstr 3615).
35. Kopetz S., Hoff P. M., Morris J. S., Wolff R. A. et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (3). P. 453–459. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8252.
36. Loupakis F., Cremolini C., Fioravanti A. et al. Pharmacodynamic and pharmacogenetic angiogenesis-related markers of first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab schedule in metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2011. Vol. 104 (8). P. 1262–1269. doi: 10.1038/bjc.2011.85.
37. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. P. 845–852. doi: 10.1016/S1470–2045(10) 70175-3.
38. Chau I., Joulain F., Iqbal S. U., Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer.* 2014. Vol. 14. P. 605. doi:10.1186/1471-2407-14-605.
39. Vilorio-Petit A., Crombet T., Jothy S., Hicklin D. et al. Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies in vivo: a role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2001. Vol. 61 (13). P. 5090–5101.
40. Norguet E., Dahan L., Gaudart J., Gasmi M., Ouafik L., Seitz J. F. Cetuximab after bevacizumab in metastatic colorectal cancer: is it the best sequence? *Dig. Liver Dis.* 2011. Vol. 43 (11). P. 917–919. doi: 10.1016/j.dld.2011.06.002.
41. Cascinu S., Zaniboni A., Lonardi., Hicklin D. et al. Efficacy of cetuximab immediately after bevacizumab: A phase III multicenter trial comparing two different sequences of cetuximab and FOLFOX in K-Ras WT metastatic colorectal cancer patients refractory FOLFIRI/bevacizumab. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl 4S; abstr 632).
42. Hiret S., Christophe B., Bertaut A., Bouche O. et al. Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18-UNICANCER GI). *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl; abstr 3514).
43. Hecht J. R., Cohn A., Dakhil S., Saleh M. et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer.* 2015. Vol. 14 (2). P. 72–80. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.009.
44. Peeters M., Price T. J., Cervantes A., Sobrero A. F. et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI (+/-) panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25 (1). P. 107–116. doi: 10.1093/annonc/mdt523.
45. Peeters M., Kim T. W., Li J., Cascinu S., Ruff P. et al. Efficacy of panitumumab (pmab) vs. cetuximab (cmab) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with prior bevacizumab (bev): Results from ASPCCCT. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34 (suppl 4S; abstr 519).
46. Ciardiello F., Bianco R., Caputo R., Caputo R. et al. Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10 (2). P. 784–93. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-1100-03.
47. Bianco R., Rosa R., Damiano V., Daniele G. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 contributes to resistance to anti-epidermal growth factor receptor drugs in human cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14 (16). P. 5069–5080. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4905.
48. Lam K. O., Lee V. H., Liu R. K., Leung T. W., Kwong D. L. Bevacizumab-containing regimens after cetuximab failure in Kras wild-type metastatic colorectal carcinoma. *Oncol. Lett.* 2013. Vol. 5 (2). P. 637–640. doi: 10.3892/ol.2012.1045.
49. Modest D. P., Stintzing S., von Weikersthal L. F., Decker T. et al. Second-line therapies in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) after first-line therapy with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK0306 (FIRE 3) trial. *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr 3558).
50. Rivera F., Schwartzberg L. S., Karthaus M. et al. Extended RAS analysis and subsequent anti-EGFR and anti-VEGF treatment (tx) in PEAK: A first-line phase 2 study of FOLFOX6 + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 5s (suppl; abstr 3629).
51. Siravegna G., Mussolin B., Buscarino M. et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. P. 795-801. doi: 10.1038/nm.3870.