

Факторы, ассоциированные с эффективностью комбинации FOLFIRI и афлиберцепта при метастатическом раке толстой кишки

М.Ю. Федянин¹, Л.Ю. Владимирова², В.А. Чубенко³, Л.А. Загорская³, А.В. Беляева³, Л.В. Болотина⁴, Ф.В. Моисеенко³, О.Л. Фахрутдинова³, С.А. Белухин³, А.С. Жабина³, Л.В. Халикова³, В.М. Моисеенко³, А.А. Мещеряков¹, Е.В. Артамонова¹, И.А. Покатаев¹, А.И. Хасанова⁵, А.В. Белоногов⁶, Х.С. Мусаева⁷, О.Ю. Новикова⁸, И.Ю. Страдаева⁹, И.Л. Попова², Г.З. Мухаметшина⁵, Р.В. Орлова¹⁰, С.П. Эрдниев¹¹, А.К. Иванова¹¹, А.В. Андросова¹¹, П.С. Феоктистова¹², Е.С. Кузьмина¹³, Е.В. Карабина¹⁴, О.В. Некрасова¹⁵, В.М. Шерстнев¹⁶, А.А. Мищенко¹⁷, Л.А. Мукова¹⁸, Б.Х. Кертиев¹⁸, Г.И. Косарь¹⁹, С.Н. Осодоева²⁰, А.И. Кац²¹, Р.Р. Малина²¹, А.А. Трякин¹, С.А. Тюлядин¹

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

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

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А;

⁴Московский 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;

⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

⁶Клиника «МЕДСИ»; Россия, 123242 Москва, ул. Красная Пресня, 16;

⁷ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»; Россия, 364029 Грозный, ул. Леонова, 81;

⁸КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164;

⁹ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹⁰медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

¹¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

¹²БУ «Нижевартовский онкологический диспансер»; Россия, 628615 Нижневартовск, ул. Спортивная, 9а;

¹³ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

¹⁴ГУЗ «Тулский областной онкодиспансер»; Россия, 300053 Тула, ул. Плеханова, 201;

¹⁵ГАУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

¹⁶ГБУЗ «Онкологический диспансер № 5 Департамента здравоохранения г. Москвы»;

Россия, 109451 Москва, Перервинский бульвар, 5, корп. 1;

¹⁷ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;

¹⁸ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики;

Россия, 360051 Нальчик, ул. Лермонтова, 23;

¹⁹ГБУ РО «Онкодиспансер» г. Вологодонска; Россия, 347360 Вологодонск, Первомайский пер., 46/45;

²⁰ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер»; Россия, 670047 Улан-Удэ, ул. Пирогова, 32;

²¹ОГБУЗ «Онкологический диспансер»; Россия, 679016 Биробиджан, ул. Шолом-Алейхема, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedjaninmi@mail.ru

Цель исследования – выявить факторы, ассоциированные с эффективностью комбинации химиотерапии и афлиберцепта у больных метастатическим раком толстой кишки.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное многоцентровое исследование. Собраны данные 20 клиник из 15 регионов Российской Федерации. В качестве основного критерия эффективности рассматривали выживаемость без прогрессирования (ВБП). Был проведен одно- и многофакторный анализ влияния различных признаков на ВБП.

Результаты. Двести пятьдесят семь пациентов получали терапию с включением афлиберцепта, в том числе во 2-й линии – 175 (68,1 %) больных. Объективный эффект и медиана ВБП составили 18,7 % и 5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 4,2–5,8) соответственно. По результатам многофакторного анализа благоприятными факторами прогноза в отношении ВБП выступали развитие побочных явлений I–II степени тяжести при терапии афлиберцептом (отношение рисков (ОР) 0,58; 95 % ДИ 0,38–0,89; $p = 0,01$), назначение терапии по поводу сопутствующих заболеваний (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,29–0,76; $p = 0,002$) и функциональный статус пациента ECOG 0 (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,34–0,81; $p = 0,004$). При наличии всех 3 факторов медиана ВБП составила 9 мес, при их отсутствии – 3 мес (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,5–2,6; $p < 0,001$).

Выводы. Удовлетворительный функциональный статус пациента, медикаментозный контроль сопутствующей патологии и развитие нежелательных явлений в процессе терапии афлиберцептом ассоциированы с улучшением ВБП в популяции пациентов, которым проводится терапия с включением афлиберцепта.

Ключевые слова: рак толстой кишки, химиотерапия, афлиберцепт, популяционное исследование, факторы прогноза

Для цитирования: Федянин М.Ю., Владимирова Л.Ю., Чубенко В.А. и др. Факторы, ассоциированные с эффективностью комбинации FOLFIRI и афлиберцепта при метастатическом раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология 2019;9(2):29–37.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-29-37

Factors associated with efficacy of FOLFIRI/aflibercept in patients with metastatic colon cancer

M.Yu. Fedyanin¹, L.Yu. Vladimirova², V.A. Chubenko³, L.A. Zagorskaya³, A.V. Belyaeva³, L.V. Bolotina⁴, F.V. Moiseenko³, O.L. Fakhrutdinova³, S.A. Belukhin³, A.S. Zhabina³, L.V. Khalikova³, V.M. Moiseenko³, A.A. Meshcheryakov¹, E.V. Artamonova¹, I.A. Pokataev¹, A.I. Khasanova⁵, A.V. Belonogov⁶, Kh.S. Musaeva⁷, O.Yu. Novikova⁸, I.Yu. Stradaeva⁹, I.L. Popova², G.Z. Mukhametshina⁵, R.V. Orlova¹⁰, S.P. Erdniev¹¹, A.K. Ivanova¹¹, A.V. Androsova¹¹, P.S. Feoktistova¹², E.S. Kuzmina¹³, E.V. Karabina¹⁴, O.V. Nekrasova¹⁵, V.M. Sherstnev¹⁶, A.A. Mishchenko¹⁷, L.A. Mukova¹⁸, B.Kh. Kertiev¹⁸, G.I. Kosar¹⁹, S.N. Osodoeva²⁰, A.I. Kats²¹, R.R. Malina²¹, A.A. Tryakin¹, S.A. Tjulandin¹

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

²Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 1st Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

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

⁵Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Road, Kazan 420029, Russia;

⁶MEDSI Clinic; 16 Krasnaya Presnya St., Moscow 123242, Russia;

⁷Republican Oncology Dispensary; 81 Leonova St., Grozny 364029, Russia;

⁸Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia;

⁹Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;

¹⁰Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

¹¹City Clinical Oncology Dispensary; 3/5 2nd Berezhovaya Alleya, Saint Petersburg 197022, Russia;

¹²Nizhneartovsk Oncology Dispensary; 9a Sportivnaya St., Nizhneartovsk 628615, Russia;

¹³Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;

¹⁴Tula Regional Oncology Dispensary; 201 Plekhanova St., Tula 300053, Russia;

¹⁵Multicare Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

¹⁶Oncology Dispensary No. 5, Moscow Healthcare Department; 5/1 Perervinskiy Bulvar, Moscow 109451, Russia;

¹⁷Primorsky Regional Oncology Dispensary; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;

¹⁸Oncology Dispensary, Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic; 23 Lermontova St., Nalchik 360051, Russia;

¹⁹Volgodonsk Oncology Dispensary; 46/45 Pervomayskiy Per., Volgodonsk 347360, Russia;

²⁰Buryat Republican Oncology Dispensary; 32 Pirogova St., Ulan-Ude 670047, Russia;

²¹Oncology Dispensary; 23 Sholom-Aleykhema St., Birobidzhan 679016, Russia

Objective: to identify factors associated with efficacy of an aflibercept-chemotherapy combination in patients with metastatic colon cancer.

Materials and methods. This retrospective multicenter study was conducted in 20 clinics from 15 regions of the Russian Federation. The main efficacy outcome was progression-free survival (PFS). We performed univariate and multivariate analysis to assess the impact of various factors of PFS.

Results. Two hundred and fifty-seven patients received aflibercept-containing chemotherapy; of them, 175 participants (68.1 %) received it as a second-line therapy. The objective response rate and median PFS were 18.7 % and 5 months (95 % confidence interval (CI) 4.2–5.8) respectively. The following factors were found to have a positive effect of PFS at multivariate analysis: grade I–II adverse events to aflibercept therapy (hazard ratio (HR) 0.58; 95 % CI 0.38–0.89; $p = 0.01$), therapy for concomitant diseases (HR 0.47; 95 % CI 0.29–0.76; $p = 0.002$), and ECOG performance status of 0 (HR 0.53; 95 % CI 0.34–0.81; $p = 0.004$). Patient with all 3 factors present had median PFS of 9 months, whereas patients without them demonstrated PFS of only 3 months (HR 1.9; 95 % CI 1.5–2.6; $p < 0.001$).

Conclusions. Satisfactory performance status, adequate therapy for concomitant diseases, and adverse events to aflibercept therapy were associated with better PFS in patients receiving aflibercept-containing chemotherapy.

Key words: colon cancer, chemotherapy, aflibercept, population-based study, prognostic factors

For citation: Fedyanin M.Yu., Vladimirova L.Yu., Chubenko V.A. et al. Factors associated with efficacy of FOLFIRI/aflibercept in patients with metastatic colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(2):29–37.

Введение

Применение афлиберцепта – рекомбинантного гибридного белка, связывающего VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов) и PlGF (плацентарный фактор роста) – в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии метастатического рака толстой кишки улучшает показатели продолжительности жизни (отношение рисков (ОР) 0,817; $p = 0,0032$), времени до прогрессирования (ОР 0,758; $p = 0,00007$) и частоты объективного эффекта (19,8 % против 11,1 %, $p = 0,0001$) в сравнении с режимом FOLFIRI с плацебо. Однако применение данного варианта комбинации ассоциировано не только с осложнениями, характерными для антиангиогенных препаратов, но и с большей частотой диареи и нейтропении [1].

Проведенное нами многоцентровое ретроспективное исследование по оценке переносимости и эффективности афлиберцепта у больных метастатическим раком толстой кишки в Российской Федерации показало, что частота достижения объективного эффекта (ОЭ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота отмены афлиберцепта в связи с токсическими реакциями при применении комбинации FOLFIRI + афлиберцепт во 2-й линии терапии среди пациентов в РФ аналогичны таковым в регистрационном исследовании VELOUR. В РФ отмечены меньшая частота диареи, тошноты, астении, что может быть связано с особенностью репортирования нежелательных явлений [2].

Тем не менее, учитывая спектр и частоту нежелательных явлений, прекращение терапии вследствие осложнений (26,6 %), отсутствие контроля болезни у 10,4 % пациентов (в исследовании VELOUR), нами поставлена цель по поиску факторов, ассоциированных с прогнозом течения болезни при терапии с включением афлиберцепта. Полученные данные могут помочь определить профиль больных, которые получают наибольшую пользу от назначения данного вида таргетной терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное многоцентровое. Собраны данные 20 клиник из 15 регионов РФ ($n = 278$). Пациентам проводилась терапия в период 2017–2018 гг.

Задачи исследования:

- оценить факторы прогноза в отношении ВБП при терапии афлиберцептом у больных метастатическим раком толстой кишки;
- оценить факторы прогноза в отношении достижения ОЭ при терапии афлиберцептом у больных метастатическим раком толстой кишки.

Критерии включения в исследование:

- пациенты, которым проводилась терапия в режиме FOLFIRI с включением афлиберцепта;

- представлены данные по основным прогностическим факторам.

Анализировали следующие прогностические факторы: возраст, пол, статус по шкале ECOG, показатели T, N, M, мутационный статус генов *RAS*, локализация метастазов, наличие адьювантной химиотерапии в анамнезе, число органов с метастазами, линия терапии афлиберцептом, ответ на лечение, редукция дозы афлиберцепта, отсрочка введения афлиберцепта, редукция доз или отсрочка введения химиопрепаратов, степень и вид токсичности, сопутствующая патология, сопутствующая терапия.

В качестве основного критерия эффективности рассматривали ВБП, которую рассчитывали с момента начала терапии с включением афлиберцепта до даты прогрессирования и/или смерти пациента от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не имел прогрессирования заболевания или не умер, рассматривали как цензурированные события. 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. В качестве дополнительного критерия эффективности выбрана частота достижения ОЭ в популяции пациентов, которым была проведена оценка эффективности терапии согласно критериям RECIST 1.1. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Многофакторный анализ проводили с помощью пошагового регрессионного анализа Cox с включением/исключением переменных в случае изучения ВБП или с применением биномиального регрессионного анализа, если речь шла об ОЭ. Статистический анализ выполняли с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты

Характеристика пациентов и эффективность терапии. Критериям включения соответствовали 257 пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, в исследуемой популяции пациентов мутация в генах *RAS* выявлена у 39,7 % больных, у 34 % больных отмечен статус ECOG 0; 3 и более органов, пораженных метастазами, имели 28,3 % больных. Сопутствующая патология выявлена в 68,1 % случаев, сопутствующая терапия назначена 38,5 % пациентов.

Частота достижения ОЭ в нашей работе составила 18,7 % (48 случаев из 257), среди пациентов с данными обследования – 22 % (48 случаев из 215). При медиане наблюдения за пациентами 6 мес медиана ВБП составила 5 мес (95 % ДИ 4,2–5,8).

Результаты многофакторного анализа признаков, влияющих на ВБП. Проведен однофакторный (табл. 2),

Таблица 1. Характеристика пациентов, $n = 257$

Table 1. Patients characteristics, $n = 257$

Фактор Factor	Значение Value	Фактор Factor	Значение Value
Средний возраст, лет (мин.–макс., σ) Mean age, years (min.–max., σ)	59 (23,0–79,9)	Линия терапии, в которой применялся афлиберцепт, n (%): Line of therapy, where aflibercept was used, n (%):	
Женский пол, n (%) Female gender, n (%)	134 (52,8)	2	175 (68,1)
Мутационный статус генов, n (%): Mutational status, n (%):		≥ 3	82 (31,9)
wtRAS	102 (39,7)	Число органов, пораженных метастазами, n (%): Number of organs affected by metastasis, n (%):	
mRAS	119 (46,3)	1	87 (34,3)
mBRF	1 (0,4)	2	95 (37,4)
нет данных no data	35 (13,6)	≥ 3	72 (28,3)
Показатель Т, n (%): T stage, n (%):		Локализация метастазов, n (%): Localization of metastases, n (%):	
2	12 (4,7)	печень liver	196 (77,2)
3	93 (36,2)	легкие lung	107 (42,1)
4	98 (38,1)	кости bones	14 (5,6)
нет данных no data	54 (21,0)	Сопутствующая патология, n (%): Concomitant diseases, n (%):	
Показатель N, n (%): N stage, n (%):		ишемическая болезнь сердца coronary artery disease	175 (68,1)
0	52 (20,2)	артериальная гипертензия arterial hypertension	92 (35,8)
1	72 (28,0)	сахарный диабет diabetes mellitus	120 (46,7)
2	67 (26,1)		24 (9,3)
нет данных no data	66 (25,7)	Сопутствующая терапия, n (%): Concomitant therapy, n (%):	
Показатель M, n (%): M stage, n (%):		применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors	99 (38,5)
0	80 (31,1)	применение β -блокаторов treatment with β -blockers	52 (20,2)
1	172 (66,9)	применение блокаторов кальциевых каналов treatment with calcium channel blockers	35 (13,6)
нет данных no data	5 (1,9)	применение метформина treatment with metformin	19 (7,4)
Адьювантная химиотерапия в анамнезе, n (%) Adjuvant chemotherapy in the past, n (%)	27 (10,5)		10 (3,9)
Статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):			
0	86 (34,0)		
1–2	167 (66,0)		

а затем многофакторный анализ признаков, влияющих на ВБП, результаты которого представлены в табл. 3.

По результатам многофакторного анализа лекарственная терапия по поводу сопутствующей патологии, нежелательные явления I–II степени тяжести, развившиеся в процессе терапии афлиберцептом, и хороший функциональный статус пациента (ECOG 0) явились независимыми благоприятными факторами прогноза. Не отмечено корреляции между числом курсов терапии и частотой токсичности I–II степени тяжести ($k = 0,112$, $p = 0,1$). Мы решили разделить популяцию больных, получавших афлиберцепт, на 4 прогностические группы в зависимости от наличия тех или иных факторов: если не было токсичности I–II степени тяжести – 1 балл, если не было сопутствующей терапии – 1 балл, функциональный статус пациента по шкале ECOG более 0 – 1 балл. Данные

по распределению больных и медианам ВБП в зависимости от групповой принадлежности представлены в табл. 4.

Отмечено значимое различие в показателях ВБП в зависимости от прогностической группы (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,5–2,6; $p < 0,001$) (см. рисунок).

Учитывая, что клиницисту необходимо оценивать прогноз перед началом терапии с включением афлиберцепта, мы провели многофакторный анализ отдельно для признаков, не учитывающих характеристик лечения (токсичность, эффективность): в качестве независимых факторов прогноза выступали функциональный статус пациента по шкале ECOG и сопутствующая терапия (табл. 5).

Результаты многофакторного анализа признаков, влияющих на достижение ОЭ. Проведен однофакторный (см. табл. 1) и затем многофакторный анализ

Таблица 2. Результаты однофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования и объективный эффект
Table 2. Factors affecting progression-free survival and objective response rate (univariate analysis)

Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival					Объективный эффект Objective response rate			
Фактор Factor	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения рисков 95 % confidence interval for hazard ratio		p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for odds ratio	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
			Возраст Age	0,3			0,9	0,9
Пол Gender	0,7	1,1	0,7	1,9	0,4	1,3	0,7	2,4
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	0,003	1,7	1,2	2,5	0,4	1,3	0,7	2,4
Показатель T T stage	0,8	1,0	0,8	1,3	0,6	1,0	0,8	1,1
Показатель N N stage	0,6	1,0	0,9	1,1	0,8	1,0	0,9	1,1
Показатель M M stage	0,9	0,9	0,8	1,1	0,8	1,0	0,8	1,3
Мутация в генах RAS Mutations in the RAS genes	0,9	1,0	0,8	1,3	0,3	0,9	0,6	1,2
Метаастазы в печени Liver metastases	0,9	0,9	0,6	1,6	0,1	0,5	0,2	1,2
Метаастазы в легкие Lung metastases	0,9	1,0	0,7	1,5	0,1	1,8	0,9	3,5
Метаастазы в кости Bone metastases	0,3	1,5	0,7	3,4	0,2	3,4	0,4	26,4
Адьювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy	0,2	0,6	0,2	1,4	0,2	3,9	0,5	30,3
Число органов, пораженных метастазами Number of organs affected by metastases	0,2	1,1	0,9	1,4	0,05	1,4	1,0	1,9
Вторая линия назначения афлиберцепта Aflibercept in the second-line therapy	0,2	1,2	0,9	1,5	0,1	1,4	1,9	2,3
Объективный эффект Objective response	0,08	1,8	0,9	3,4	—	—	—	—
Редукция дозы афлиберцепта Aflibercept dose reduction	0,1	0,6	0,3	1,2	0,02	0,3	0,1	0,8
Отсрочка введения афлиберцепта Deferred administration of aflibercept	0,9	0,9	0,5	1,7	0,9	1,1	0,3	4,0
Редукция доз химиотерапии Chemotherapy doses reduction	0,9	1,0	0,6	1,7	0,7	1,3	0,4	4,8

Окончание таблицы 2
End of the table 2

Выживаемость без прогрессирования Progression-free survival					Объективный эффект Objective response rate			
Фактор Factor	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал для отношения рисков 95 % confidence interval for hazard ratio		p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал для отношения шансов 95 % confidence interval for odds ratio	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Токсичность: Toxicity:	0,1	0,7	0,4	1,1	0,07	0,5	0,2	1,1
I–II степени тяжести grade I–II toxicity	0,01	0,6	0,4	0,9	0,01	0,4	0,2	0,9
III–IV степени тяжести grade III–IV toxicity	0,6	0,9	0,6	1,4	0,6	0,8	0,4	1,7
Негематологическая токсичность: Non-hematologic toxicity:	0,03	0,6	0,4	0,9	0,04	0,5	0,2	0,9
I–II степени тяжести grade I–II toxicity	0,02	0,6	0,4	0,9	0,001	0,3	0,1	0,6
III–IV степени тяжести grade III–IV toxicity	0,7	0,9	0,5	1,6	0,9	0,9	0,4	2,0
Гематологическая токсичность: Hematologic toxicity:	0,3	0,8	0,5	1,3	0,02	0,5	0,3	0,9
I–II степени тяжести grade I–II toxicity	0,3	0,8	0,5	1,3	0,2	0,5	0,2	1,4
III–IV степени тяжести grade III–IV toxicity	0,6	0,8	0,3	1,8	0,3	0,5	0,2	1,7
Сопутствующая патология Concomitant diseases	0,3	0,8	0,5	1,2	0,3	1,4	0,7	2,6
Сопутствующая терапия Concomitant therapy	0,01	0,5	0,3	0,8	0,8	1,1	0,6	2,1

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования

Table 3. Factors affecting progression-free survival (multivariate analysis)

Фактор Factor	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Сопутствующая терапия Concomitant therapy	0,002	0,47	0,29	0,76
Нежелательные явления I–II степени тяжести Grade I–II adverse events	0,01	0,58	0,38	0,89
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	0,004	0,53	0,34	0,81

признаков, влияющих на достижение ОЭ, результаты которого представлены в табл. 6.

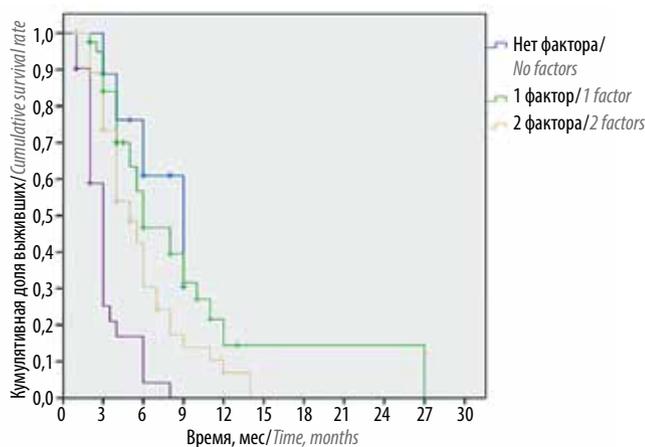
Как видно из табл. 4, единственным фактором, который был ассоциирован с достижением ОЭ, явилось развитие нежелательных эффектов негематологического профиля при терапии афлиберцептом. Ча-

стога достижения ОЭ в группе с негематологическими нежелательными явлениями I–II степени тяжести составила 26,2 % против 9,5 % в группе без проявлений токсичности. Если ориентироваться только на признаки на момент начала лечения афлиберцептом, то на шанс достижения ОЭ влияли наличие мета-

Таблица 4. Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от прогностической группы

Table 4. Progression-free survival in different prognostic groups

Число баллов Score	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
0	17	9	4,5	13,5
1	91	6	3,5	8,5
2	97	5	3,8	6,2
3	52	3	2,5	3,5
<i>Все</i> <i>Total</i>	257	5	4,2	5,8



Выживаемость без прогрессирования в зависимости от прогностической группы

Progression-free survival in different prognostic groups

по результатам поданализа исследования VELOUR. Так, в качестве основного фактора неблагоприятного прогноза, известного по данным литературы, выступало быстрое прогрессирование заболевания после окончания адъювантной химиотерапии – в процессе или в течение первых 6 мес после ее окончания, имевшее место у 10 % включенных в исследование больных. При исключении данной группы пациентов наибольший выигрыш в общей выживаемости отмечался при удовлетворительном соматическом статусе и при минимальном числе органов, пораженных метастазами (при ECOG 1 – менее 2 органов, пораженных метастазами, при ECOG 0 – с любым количеством зон метастазирования) [3]. В нашей работе также было показано значимое прогностическое влияние функционального статуса пациента в отношении ВБП. Последнее дополняется отсутствием сопроводительной терапии по сопутствующей патологии,

Таблица 5. Результаты многофакторного анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования без учета параметров лечения

Table 5. Factors affecting progression-free survival without considering treatment details (multivariate analysis)

Фактор Factor	p	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Сопутствующая терапия Concomitant therapy	0,005	0,54	0,324	0,85
Статус по шкале ECOG ECOG performance status	0,005	1,21	1,064	1,43

стазов в печени (20,9 % против 12,1 %) и поражение метастазами менее 3 анатомических областей (21,4 % против 12,5 %) (табл. 7).

Обсуждение

I. Chau и соавт. разработали простой алгоритм отбора пациентов для терапии афлиберцептом

что также говорит о сохранном статусе пациента. Факт адъювантной терапии в анамнезе (10,5 %) не влиял на показатели эффективности афлиберцепта в комбинации с иринотекансодержащей химиотерапией. Несмотря на то что у нас не было информации по срокам прогрессирования заболевания с момента окончания адъювантного лечения, следует отметить, что в работе

Таблица 6. Результаты многофакторного анализа влияния признаков на достижение объективного эффекта

Table 6. Factors affecting the achievement of objective response (multivariate analysis)

Фактор Factor	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Негематологические нежелательные явления I–II степени тяжести Grade I–II non-hematologic adverse events	0,001	0,3	0,1	0,6

Таблица 7. Результаты многофакторного анализа влияния признаков в момент начала терапии афлиберцептом на достижение объективного эффекта

Table 7. Patient characteristics at the moment of aflibercept therapy initiation affecting the achievement of objective response (multivariate analysis)

Фактор Factor	p	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
			Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
Три и более органа, пораженных метастазами Three or more organs affected by metastases	0,03	1,46	1,03	2,07
Метастазы в печени Liver metastases	0,07	0,45	0,19	1,08

I. Chau и соавт. данные пациенты были просто исключены из анализа без проверки прогностического и предикторного значения данного признака в многофакторном анализе. В описываемом поданализе не изучалось и прогностическое значение токсичности проводимой терапии. Тем не менее авторы показали независимое благоприятное влияние наличия артериальной гипертензии на момент начала лечения. В нашей работе было выявлено, что негематологическая токсичность I–II степени тяжести, которая развивается при терапии с включением афлиберцепта, ассоциирована с более высокими показателями ВБП. Это подтверждается и более ранними исследованиями по поиску биомаркеров эффективности другого антиангиогенного препарата – бевацизумаба. H. I. Hurwitz и соавт. провели ретроспективный анализ 6 исследований по применению бевацизумаба у больных раком толстой кишки, молочной железы и почечно-клеточным раком. Авторы показали, что артериальная гипертензия, индуцированная лечением и возникшая в сроки до 60 дней с начала терапии бевацизумабом, прогнозировала увеличение времени до прогрессирования и только в 1 исследовании – увеличение продолжительности жизни [4].

Также нами показано, что минимальное число пораженных анатомических областей было ассоциировано с достижением ОЭ, что также согласуется с результатами работы I. Chau и соавт. Схожие факторы легли в основу прогностической модели Köhne, в которой удовлетворительный функциональный

статус пациента (ECOG 0) и число органов, пораженных метастазами, более 2 являются факторами благоприятного и неблагоприятного прогноза соответственно [5].

В метаанализе 3 рандомизированных исследований, включая и исследование VELOUR, было показано, что продолжение антиангиогенной терапии во 2-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки эффективно в отношении улучшения ВБП независимо от мутационного статуса опухоли. Однако общая выживаемость значимо увеличивалась только при отсутствии мутаций в генах RAS [6]. В нашей работе удалось собрать данные только по ВБП, и наличие мутации в генах RAS не влияло на данный показатель.

Поиск маркеров эффективности добавления афлиберцепта к режиму FOLFIRI в исследовании VELOUR не ограничивался только клиническими факторами; выявлено, что ряд ангиогенных и провоспалительных молекул обладают предиктивным и прогностическим значением. Так, наибольший выигрыш в общей выживаемости наблюдался среди пациентов с высоким уровнем VEGF-A (>142 пг/мл) на момент начала терапии (ОР 0,644; 95 % ДИ 0,49–0,85; p = 0,001). При уровне VEGF-A >335 пг/мл (20 % больных в исследовании) значимого эффекта от добавления афлиберцепта к химиотерапии уже не наблюдалось. Аналогичные данные получены и в отношении VEGFR2 и VEGFR3, нейтрофилина-1 и ангиопоэтина-2. Среди провоспалительных маркеров прогностическое и предикторное

влияние на эффективность афлиберцепта в отношении общей выживаемости оказывали уровни интерлейкина-8, С-реактивного белка, фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, и сурфактанта D. К примеру, при уровне интерлейкина-8 выше медианы общей выживаемости пациентов в группах афлиберцепта и плацебо значимо различались (ОР 0,632; 95 % ДИ 0,489–0,817; $p = 0,0006$) [7].

В многочисленных работах так и не удалось идентифицировать факторы, прогнозирующие эффективность антиангиогенной терапии. Отсутствие группы контроля не позволяет нам разделить прогностическое или предиктивное значение в отношении афлиберцепта выявленных нами факторов. Тем не менее знание последних позволяет нам выделить пациентов с наименьшими шансами ответа на афлиберцепт во 2-й линии терапии, что может помочь избежать потенциальной токсичности и необоснованных затрат на лечение.

Основным недостатком проведенной работы является ее ретроспективный характер с возможным влиянием на показатели выживаемости опыта различных клиник, принимающих участие в исследовании,

доступа к препарату и других факторов, которые мы не смогли учесть в нашей работе. В связи с малым сроком наблюдения отсутствуют и данные по общей выживаемости. В связи с этим результаты данного анализа не могут влиять на клиническую практику, а лишь служат гипотезогенерирующей основой для проведения проспективных исследований. Тем не менее, учитывая полученные данные, можно рекомендовать консультацию профильного специалиста (кардиолога, терапевта) для подбора адекватной корректирующей терапии сопутствующей патологии до начала лечения с включением афлиберцепта, что, вероятно, сможет снизить риск развития осложнений III–IV степени тяжести и позволит не прерывать эффективное лечение.

Заключение

Удовлетворительный функциональный статус пациента, медикаментозный контроль сопутствующей патологии ассоциированы с улучшением ВБП в популяции пациентов, которым проводится терапия с включением иринотекана и афлиберцепта по поводу метастатического рака толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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(28):3499–506. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8201.
2. Vladimirova L., Fedyanin M., Chubenko V. et al. Aflibercept (Afl) for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): clinical predictors of nonhematologic (nonhem) toxicity. ASCO 2019. Abs. e15007.
3. 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;14:605. DOI: 10.1186/1471-2407-14-605.
4. Hurwitz H.I., Douglas P.S., Middleton J.P. et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist* 2013;18(3):273–80. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0339.
5. Köhne C.H., Cunningham D., Di Costanzo F. et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13:308–17.
6. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований, посвященных изучению конкордантности мутационного статуса генов между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки. *Онкологическая колопроктология* 2017;7(1):27–41. [Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Pokataev I.A., Tjulandin S.A. Meta-analysis of studies analyzing concordance of mutational status in matched primary and metastatic colon cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2017;7(1):27–41. (In Russ.)].
7. Sims T.N., Gao B., Phillips R. et al. Potential predictive and prognostic biomarkers identified in baseline plasma samples from the VELOUR trial. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):638.

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.

Статья поступила: 12.04.2019. Принята к публикации: 21.05.2019.

Article received: 12.04.2019. Accepted for publication: 21.05.2019.