

Применение комбинации FOLFOXIRI у больных раком толстой кишки с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы

М.Ю. Федянин, Е.М. Полянская, И.А. Покатаев, А.А. Трякин, О.В. Сехина, Д.А. Чекини,
 Х.Х.-М. Эльснукеева, А.Н. Поляков, И.В. Сагайдак, Д.В. Подлужный, В.А. Алиев, С.С. Гордеев,
 Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, С.А. Тюляндин

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

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

Цель исследования — оценка частоты выполнения резекции печени при применении химиотерапии комбинацией FOLFOXIRI в популяции больных метастатическим раком толстой кишки с изолированным неоперабельным поражением печени.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование по оценке частоты выполнения резекции печени. Статистическая гипотеза предполагала, что показатель R0-резекций при применении химиотерапии по схеме FOLFOXIRI в общей популяции больных метастатическим раком толстой кишки составляет от 11 до 33 % (в среднем 20 %), для увеличения данного показателя до 50 % в группе пациентов с изолированным поражением печени необходимо набрать 20 больных при условии значений $\beta = 0,9$ и $\alpha = 0,05$. Были сформированы 2 группы пациентов с потенциально операбельными ($n = 20$) и неоперабельными метастазами ($n = 22$). Основным критерий эффективности — частота выполнения резекции печени в объеме R0. Вторичными критериями эффективности явились частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования, продолжительность жизни, переносимость терапии. Разрешалось назначение таргетной терапии в зависимости от мутационного статуса опухоли.

Результаты. Объективный ответ зарегистрирован у 32 (76 %) из 42 пациентов (в группе с потенциально операбельными метастазами — у 17 (85 %) из 20), прогрессирование — у 2 (5 %). Радикальная резекция органов с метастазами выполнена 19 (45 %) из 42 пациентов: в группе с потенциально операбельными метастазами — 15 (75 %) из 20, в группе с неоперабельными — 4 (18 %) из 22 ($p < 0,01$). При медиане продолжительности наблюдения 11 мес (диапазон продолжительности наблюдения — от 1 до 32 мес) медиана выживаемости без прогрессирования составила 10 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 8,9–11,1), медиана продолжительности жизни — 34 мес (95 % ДИ 21,3–46,7). Медиана общей выживаемости в группе пациентов с выполненной резекцией составила 34 мес против 19 мес в группе пациентов, которым метастазы не удалялись (отношение рисков 0,7; 95 % ДИ 0,01–0,70; $p = 0,02$).

Выводы. Режим FOLFOXIRI увеличивает частоту выполнения удаления метастазов при потенциально операбельных метастазах рака толстой кишки в печени, что ассоциировано с выраженным увеличением продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: рак толстой кишки, метастазэктомия, резекция печени, FOLFOXIRI, химиотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Покатаев И.А. и др. Применение комбинации FOLFOXIRI у больных раком толстой кишки с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы. Тазовая хирургия и онкология 2019;9(4):21–31.

DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31

FOLFOXIRI in patients with colon cancer and isolated non-resectable liver metastases: phase II prospective non-randomized single-center study

M. Yu. Fedyanin, E. M. Polyanskaya, I. A. Pokataev, A. A. Tryakin, O. V. Sekhina, D. A. Chekini, Kh. Kh.-M. Elsnukaeva, A. N. Polyakov, I. V. Sagaydak, D. V. Podluzhnyy, V. A. Aliev, S. S. Gordeev, D. V. Kuzmichev, Z. Z. Mamedli, S. A. Tjulandin

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

Objective: to assess the frequency of liver resections in patients with metastatic colon cancer and isolated non-resectable liver metastases receiving FOLFOXIRI.

Materials and methods. In this single-center non-randomized prospective study, we assessed the frequency of liver resections. According to the statistical hypothesis, the frequency of R0-resections in patients with metastatic colon cancer receiving FOLFOXIRI is between 11 % and 33 % (mean 20 %); to increase it up to 50 % in patients with isolated metastatic lesions in the liver, we had to recruit 20 patients (with

$\beta = 0.9$ and $\alpha = 0.05$). We enrolled 20 patients with potentially resectable metastases and 22 patients with non-resectable metastases. The primary endpoint was the frequency of R0 liver resections; secondary endpoints included objective response rate, progression-free survival, overall survival, and tolerability of therapy. Patients receiving targeted therapy (according to the tumor mutation status) were also included in the study.

Results. Objective response was observed in 32 out of 42 patients (76 %) (in 17 out of 20 participants (85 %) with potentially resectable metastases), whereas progressive disease was registered in 2 patients (5 %). Radical resection of organs affected by metastasis was performed in 19 out of 42 patients (45 %): 15 out of 20 (75 %) in the group with potentially resectable metastases and 4 out of 22 (18 %) in the group with non-resectable metastasis ($p < 0.01$). At a median follow-up of 11 months (range: 1–32 months), median progression-free survival was 10 months (95 % confidence interval (CI) 8.9–11.1), while median length of life was 34 months (95 % CI 21.3–46.7). Median overall survival was 34 months in patients that had undergone metastasectomy vs 19 months in patients that had no metastasectomy (hazard ratio 0.7; 95 % CI 0.01–0.70; $p = 0.02$).

Conclusions. FOLFOXIRI increased the frequency of metastasectomy in patients with potentially resectable liver metastases from colon cancer, which was associated with a pronounced increase in the length of life.

Key words: colon cancer, metastasectomy, liver resection, FOLFOXIRI, chemotherapy, targeted therapy

For citation: Fedyanin M. Yu., Polyanskaya E. M., Pokataev I. A. et al. FOLFOXIRI in patients with colon cancer and isolated non-resectable liver metastases: phase II prospective non-randomized single-center study. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(4):21–31.

Введение

Стандартным режимом 1-й линии терапии метастатического рака толстой кишки (мРТК) являются двойные комбинации на основе фторпиримидинов с добавлением оксалиплатина или иринотекана. Одновременное применение всех 3 препаратов привело к созданию комбинации FOLFOXIRI. По результатам рандомизированных исследований III фазы, показавших увеличение частоты объективного ответа (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с режимом FOLFIRI, режим FOLFOXIRI вошел в стандарты лечения как в комбинации с бевацизумабом, так и без него [1, 2]. Опубликованный в 2017 г. метаанализ 8 исследований, посвященный сравнению эффективности режима FOLFOXIRI со стандартными комбинациями FOLFOX или FOLFIRI, показал значимое превосходство интенсифицированного режима лечения в отношении достижения ЧОО (отношение рисков (ОР) 1,25; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,37), частоты выполнения R0-резекций органов с метастазами (ОР 1,99; 95 % ДИ 1,32–3,00), ВБП (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,62–0,84) и ОВ (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,63–0,90). Однако показатели ОВ взяты только из данных 4 работ [3]. Позднее были опубликованы результаты аналогичных исследований, не приведших к значимому увеличению ОВ. Так, в исследовании STEAM применение комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом значимо увеличило медиану ВБП (с 9,5 до 11,7 мес, ОР 0,7; 90 % ДИ 0,5–0,9; $p < 0,01$), но не ОВ (с 31 до 34 мес, $p = 0,132$) в сравнении с режимом FOLFOX с бевацизумабом. Также незначимо увеличились ЧОО и частота метастазэктомий (с 8,4 до 17,2 %) [4]. Аналогично не удалось достоверно увеличить ОВ и в исследовании Н.-J. Schmolli и соавт. [5]. В 2019 г. были представлены результаты исследования III фазы VISNU-1, в котором авторы сравнили

эффективность применения FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFOX с бевацизумабом в популяции больных мРТК с неблагоприятным прогнозом (наличие более 3 циркулирующих в крови опухолевых клеток на 7 мл плазмы крови). Применение интенсифицированного режима химиотерапии привело к значимому увеличению медианы ВБП (12,4 мес против 9,2 мес, $p = 0,0004$), но не ЧОО (59 % против 52 %, $p = 0,1685$) и не медианы ОВ (21,7 мес против 17,6 мес, $p = 0,862$) [6]. При этом во всех рандомизированных исследованиях, в которых изучалась эффективность FOLFOXIRI при РТК, применение данного режима было ассоциировано с большей частотой токсических эффектов со стороны как желудочно-кишечного тракта, так и гемопоэза. По совокупности данных можно сказать, что режим FOLFOXIRI эффективнее в 1-й линии лечения, если сравнивать с иринотекансодержащим дуплетом, но не приводит к увеличению ОВ при сравнении в 1-й линии с режимом FOLFOX. А высокая токсичность ограничивает назначение данной схемы всем пациентам с мРТК.

Изолированное метастатическое поражение печени имеет место у 20–30 % больных мРТК и в большинстве случаев носит первично нерезектабельный характер. Проведение эффективной лекарственной терапии позволяет части пациентов в последующем выполнить резекцию печени, что ассоциировано со значимым увеличением продолжительности жизни вплоть до излечения у 25 % таких больных [7]. По результатам метаанализа исследований ЧОО при применяемых режимах химиотерапии прямо ассоциирована с частотой выполнения резекций печени [8], что делает обоснованным использование у данной категории больных максимально эффективных, хоть и более токсичных режимов терапии.

В связи с вышеизложенным нами было инициировано проспективное исследование по изучению

частоты выполнения резекций печени с метастазами при применении режима химиотерапии FOLFOXIRI у пациентов с потенциально операбельными или неоперабельными метастазами в печени.

Материалы и методы

Дизайн исследования, критерии включения и критерии эффективности. Проведено одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование по оценке частоты выполнения резекций органов с метастазами. Сформированы 2 группы пациентов: с потенциально операбельными или неоперабельными метастазами РТК. Степень операбельности определяла команда хирургов-гепатологов перед началом терапии на мультидисциплинарном обсуждении.

Лекарственная терапия. Всем пациентам проводили 1-ю линию терапии режимом FOLFOXIRI, разрешалось применение таргетных препаратов (анти-EGFR антител или бевацизумаба в зависимости от мутационного статуса). Каждые 4 курса лечения оценивали резектабельность метастазов в печени, при ее достижении выполняли хирургическое лечение. После хирургического лечения обсуждали возможность назначения адъювантной химиотерапии с включением оксалиплатина и/или фторпиримидинов в зависимости от наличия послеоперационных осложнений, числа курсов системной терапии, проведенной до хирургического лечения, наличия токсических реакций после проведенной химиотерапии. Суммарная продолжительность химиотерапии, включая предоперационный этап, не превышала 6 мес.

В случае невозможности выполнения метастазэктомии и при отсутствии прогрессирования после 8–12 курсов пациента переводили на поддерживающую терапию фторпиримидинами в монорежиме или с продолжением ранее применявшихся моноклональных антител. Компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или магнитно-резонансную томографию печени с контрастированием проводили на скрининге и каждые 2 мес до прогрессирования заболевания.

Режим лекарственной терапии. FOLFOXIRI: оксалиплатин 85 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, иринотекан 165 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й день, кальция фолинат 200 мг/м² внутривенно (в/в) в течение 2 ч с последующей 48-часовой инфузией фторурацила 3200 мг/м² (по 1600 мг/м²/сут). Начало очередного курса – на 15-й день при уровне нейтрофилов >1500/мкл, тромбоцитов >100 000/мкл, отсутствии другой негематологической токсичности выше I степени тяжести. Первичная профилактика нейтропении препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора не проводилась, однако допускалось их применение в случае развития фебрильной нейтропении или затяжной нейтропении, приведшей к увеличению интервала между курсами терапии.

Разрешалось добавлять к химиотерапии цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в/в 1-часовая инфузия в 1-й день, далее по 250 мг/м² еженедельно, панитумумаб 6 мг/кг в/в 1-часовая инфузия каждые 2 нед или бевацизумаб 5 мг/кг в/в 90-минутная инфузия (затем 60 и 30 мин при последующих введениях). При достижении операбельного состояния бевацизумаб отменяли за 4–6 нед от даты предполагаемого хирургического вмешательства. Выбор таргетного препарата определялся наличием его в клинике, мутационным статусом и локализацией первичной опухоли. Антиэметогенную терапию и премедикацию перед цетуксимабом проводили в соответствии со стандартными рекомендациями, также осуществляли первичную профилактику дерматологической токсичности в случае получения пациентом анти-EGFR антител.

Хирургическое лечение. При синхронном метастазировании в случае наличия симптомов со стороны первичной опухоли на 1-м этапе допускалось выполнение резекции толстой кишки с последующим началом химиотерапевтического лечения. В случае бессимптомной первичной опухоли при переводе в резектабельное состояние метастазов в печени последовательность хирургических этапов – удаление первичной опухоли и резекция печени симультанно, резекция толстой кишки на 1-м этапе, а затем резекция печени или обратная последовательность – определялась командой специалистов, включавшей хирургов-гепатологов, проктологов, анестезиолога и терапевта, на мультидисциплинарном консилиуме. Допускалось применение радиочастотной абляции во время хирургического вмешательства.

Критерии включения/исключения. Основными критериями включения в исследование явились возраст пациента ≥18 лет, подписанная форма информированного согласия, пациенты с гистологически подтвержденным мРТК с потенциально операбельными или неоперабельными метастазами в печени, которым ранее не проводилась терапия по поводу метастатического заболевания, наличие измеряемых проявлений болезни в соответствии с критериями RECIST 1.1, статус 0–1 балл по шкале ECOG, адекватное функционирование костного мозга, печени и почек. Допускалось участие в исследовании пациентов, у которых в анамнезе фигурировала адъювантная терапия, если с момента ее окончания прошло >12 мес.

Основным критерием эффективности была частота резекций органов с метастазами. Дополнительными критериями эффективности являлись ЧОО, ВБП (рассчитываемая с 1-го дня лечения до прогрессирования или смерти от любой причины либо даты последнего наблюдения), продолжительность жизни (рассчитываемая с 1-го дня лечения до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения), шанс выполнения резекций органов с метастазами в зависимости от различных клинических факторов.

Токсичность терапии 1-й линии оценивали по шкале СТСАЕ 4.03. Все вышеуказанные анализы проводили с учетом всех принимавших участие в исследовании пациентов по принципу intent-to-treat (получившим хотя бы 1 введение химиотерапии).

Статистический анализ. Исходя из данных литературы, показатель R0-резекций при применении химиотерапии по схеме FOLFOXIRI в общей популяции больных мРТК составляет от 11 до 33 % (в среднем 20 %), для увеличения данного показателя до 50 % необходимо набрать 20 больных в каждую группу при условии значения $1 - \beta = 0,9$ и $\alpha = 0,05$. Учитывая наличие 2 групп, суммарное число больных должно составлять 40 человек.

Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста, теста Breslow–Wilcoxon, Tarone–Ware или 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 бинаминального регрессионного анализа, если речь шла об определенном событии, статистический анализ – с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты

Характеристика пациентов. С 2012 по 2019 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в исследование было включено запланированное число больных. Характеристика пациентов ($n = 42$) представлена в табл. 1. Средний возраст составил 52 года; за исключением 1 пациента, все больные имели синхронные метастазы (98 %), первичная опухоль удалена до момента начала терапии у 18 (43 %) пациентов, адъювантная химиотерапия

проведена лишь 1 пациенту в анамнезе (6 курсов режимом FOLFOX). У всех пациентов отмечалось биллобарное поражение печени метастазами, максимальный размер очагов составлял до 13 см.

У 17 (40 %) пациентов первичная опухоль локализовалась в прямой кишке. Среди этой группы больных 6 (35 %) пациентам первичная опухоль была удалена перед началом системной терапии, еще 3 пациентам в связи с местно-распространенным характером заболевания проводилась химиолучевая терапия.

Среди пациентов из группы больных с неоперабельными метастазами чаще встречались правосторонняя локализация опухоли (27,3 % против 10 %), мутация в гене *BRAF* (27,3 % против 15 %), и, следовательно, чаще назначался бевацизумаб (63,6 % против 30 %). Такие биологические характеристики опухоли были связаны, по-видимому, с более молодым возрастом и женским полом пациентов, а также определили и большее распространение болезни по печени и поражение регионарных лимфатических узлов (45,5 % против 30 %). Это, в свою очередь, приводило к невозможности удаления первичной опухоли до начала системной терапии (27,3 % против 60 %). Высокая частота определения статуса микросателлитной нестабильности в группе пациентов с неоперабельными метастазами была связана с необходимостью дальнейшего лечения при прогрессировании на последующих линиях терапии.

Характеристика системного лечения. Среднее число курсов лечения составило 7 (1–12), в группе пациентов с последующим хирургическим лечением среднее число курсов предоперационной терапии было 6 (3–12).

В группе пациентов, которым в дальнейшем была выполнена резекция печени с метастазами, адъювантная химиотерапия проведена в 13 (68 %) случаях со средним количеством курсов, равным 5 (3–9). Редукция доз адъювантной химиотерапии проведена 6 (46 %) пациентам: оксалиплатина – 4 (31 %), фторпиримидинов – 6 (46 %).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Patients' characteristics

Показатель Parameter	Все пациенты ($n = 42$) All patients ($n = 42$)	Пациенты с потенциально операбельными метастазами ($n = 20$) Patients with potentially resectable metastases ($n = 20$)	Пациенты с неоперабельными метастазами ($n = 22$) Patients with non-resectable metastases ($n = 22$)	<i>p</i>
Средний возраст (мин.–макс., σ), лет Mean age (min–max, σ), years	52 (25–73, 11)	52 (32–71,9)	48 (25–73, 12)	0,01
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	16 (38,0) 26 (62,0)	6 (30,0) 14 (70,0)	10 (45,5) 12 (54,5)	0,3

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 42) All patients (n = 42)	Пациенты с потенциально операбельными метастазами (n = 20) Patients with potentially resectable metastases (n = 20)	Пациенты с неопера- бельными метастаза- ми (n = 22) Patients with non- resectable metastases (n = 22)	p
Стадия T, n (%): T stage, n (%):				
1	0	0	0	0,7
2	0	0	0	
3	25 (59,5)	11 (55,0)	14 (63,6)	
4	15 (35,7)	7 (35,0)	8 (36,4)	
нет данных no data	2 (4,8)	2 (10,0)	0	
Стадия N, n (%): N stage, n (%):				
0	5 (11,9)	5 (25,0)	0	0,02
1	16 (38,1)	6 (30,0)	10 (45,5)	
2	12 (28,6)	4 (20,0)	8 (36,4)	
нет данных no data	9 (21,4)	5 (25,0)	4 (18,2)	
Синхронные метастазы, n (%) Synchronous metastases, n (%)	41 (98,0)	19 (95,0)	22 (100)	0,5
Левосторонняя локализация первичной опухоли, n (%) Left-sided primary tumor, n (%)	34 (81,0)	18 (90,0)	16 (72,7)	0,2
Удаление первичной опухоли в анамнезе, n (%) Primary tumor was earlier removed, n (%)	18 (43,0)	12 (60,0)	6 (27,3)	0,06
Адьювантная химиотерапия в анамнезе, n (%) History of adjuvant chemotherapy, n (%)	1 (2,4)	1 (5,0)	0	0,5
Мутационный статус генов RAS, n (%): RAS mutation status, n (%):				
wtRAS	22 (52,4)	12 (60,0)	10 (45,5)	0,06
mRAS	18 (42,9)	6 (30,0)	12 (54,5)	
нет данных no data	2 (4,8)	2 (10,0)	0	
Мутационный статус гена BRAF, n (%): BRAF mutation status, n (%):				
wtBRAF	31 (73,8)	15 (75,0)	16 (72,7)	0,5
mBRAF	9 (21,4)	3 (15,0)	6 (27,3)	
нет данных no data	2 (4,8)	2 (10,0)	0	
Микросателлитная нестабильность, n (%): Microsatellite instability, n (%):				
MSS	19 (45,2)	4 (20,0)	15 (68,2)	<0,01
MSI-H	1 (2,4)	0	1 (4,5)	
нет данных no data	22 (52,4)	16 (80,0)	6 (27,3)	
Таргетный препарат, n (%): Targeted drug, n (%):				
бевацизумаб bevacizumab	19 (45,2)	5 (25,0)	14 (63,6)	0,02
анти-EGFR антитела anti-EGFR antibodies	9 (21,4)	6 (30,0)	14 (63,6)	
нет none	14 (33,3)	9 (45)	5 (22,7)	

Медиана времени начала адъювантной химиотерапии с момента хирургического лечения составила 33 (16–88) дня.

В группе пациентов, которым не удалось выполнить хирургическое удаление метастазов, 12 (52 %) из 23 больных были оставлены на поддерживающей терапии с включением фторпиримидинов и с таргетным препаратом или без него.

Вторая линия терапии была назначена 23 (55 %) больным, преимущественно режимом с включением иринотекана (15 (65 %) случаев).

Оценка эффективности. Объективный ответ зарегистрирован у 32 (76 %) из 42 пациентов (в группе с потенциально операбельными метастазами – у 17 (85 %) из 20), контроль болезни – у 40 (95 %) из 42, прогрессирование – у 2 (5 %) (табл. 2).

Радикальная резекция органов с метастазами выполнена 19 (45 %) из 42 пациентов: в группе больных с потенциально операбельными метастазами – 15 (75 %) из 20, в группе с неоперабельными – 4 (18 %) из 22 ($p < 0,01$) (табл. 3). Всем 19 больным выполнена операция в объеме R0-резекции. Лечебный патоморфоз III–IV степени описан лишь в 2 (10 %) наблюдениях, II степени – в 7 (37 %), 0–I степени – в 10 (53 %). Хирурги чаще выбирали тактику последовательного хирургического лечения – сначала операция на первичной опухоли, затем операция на печени – у 11 (58 %)

Таблица 2. Эффективность лечения

Table 2. Treatment efficacy

Эффект лечения Response to treatment	Все пациенты (n = 42) All patients (n = 42)	Пациенты с потенциально операбельными метастазами (n = 20) Patients with potentially resectable metastases (n = 20)	Пациенты с неоперабельными метастазами (n = 22) Patients with non-resectable metastases (n = 22)	p
Объективный ответ Objective response	32 (76,0)	17 (85,0)	15 (68,2)	0,4
Стабилизация Stable disease	8 (19,0)	2 (10,0)	6 (27,3)	0,2
Контроль болезни Controlled disease	40 (95,0)	19 (95,0)	21 (95,5)	1,0
Прогрессирование Progressive disease	2 (5,0)	1 (5,0)	1 (4,5)	1,0

Таблица 3. Частота резекций печени с метастазами

Table 3. Frequency of liver metastasis resections

Операции на печени Liver surgery	Все пациенты (n = 42) All patients (n = 42)	Пациенты с потенциально операбельными метастазами (n = 20) Patients with potentially resectable metastases (n = 20)	Пациенты с неоперабельными метастазами (n = 22) Patients with non-resectable metastases (n = 22)	p
Да Yes	19 (45,0)	15 (75,0)	4 (18,2)	<0,01
Нет No	23 (55,0)	5 (25,0)	18 (81,8)	

пациентов, обратная последовательность оперативного лечения применена в 3 (16 %) случаях, лишь 5 (26 %) пациентам операция выполнялась симультанно.

Регрессионный анализ факторов, указанных в табл. 1, показал, что единственным фактором, оказавшим независимое влияние на шанс выполнения метастазэктомии, явилась хирургическая оценка потенциальной операбельности очагов в печени (отношение шансов 0,08; 95 % ДИ 0,02–0,40; $p = 0,001$).

При медиане наблюдения 11 мес (от 1 до 32 мес) медиана ВБП составила 10 мес (95 % ДИ 8,9–11,1) (рис. 1), расчетная медиана продолжительности жизни – 34 мес (95 % ДИ 21,3–46,7) (рис. 2).

Группы пациентов с потенциально операбельными и неоперабельными метастазами различались по показателям как ВБП (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,4–7,5; $p = 0,006$), так и продолжительности жизни (ОР 3,3; 95 % ДИ 0,8–13,7; $p = 0,1$) (рис. 3, 4).

Медиана ВБП в группе пациентов с резекцией органов с метастазами составила 12 мес против 7 мес в группе без резекций (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,16–0,79; $p = 0,01$) (рис. 5). Медиана ОВ в группе пациентов с метастазэктомиями составила 34 мес против 19 мес в группе пациентов, которым метастазы не удалялись (ОР 0,07; 95 % ДИ 0,01–0,70; $p = 0,02$) (рис. 6).

При сравнении выживаемости пациентов с потенциально операбельными метастазами, которым выполнена резекция метастазов, и пациентов с неоперабельными метастазами, которым также была выполнена резекция очагов в печени, не получено различий ни в отношении ВБП (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,4–9,2; $p = 0,4$), ни в отношении продолжительности жизни (ОР 2,8; 95 % ДИ 0,2–31,2; $p = 0,4$) (рис. 7, 8). Аналогично, если пациенты не достигли операбельности, то независимо от группы, к которой они относились на момент начала системной терапии, ВБП (ОР 2,0; 95 % ДИ 0,5–7,4; $p = 0,3$) и продолжительность жизни

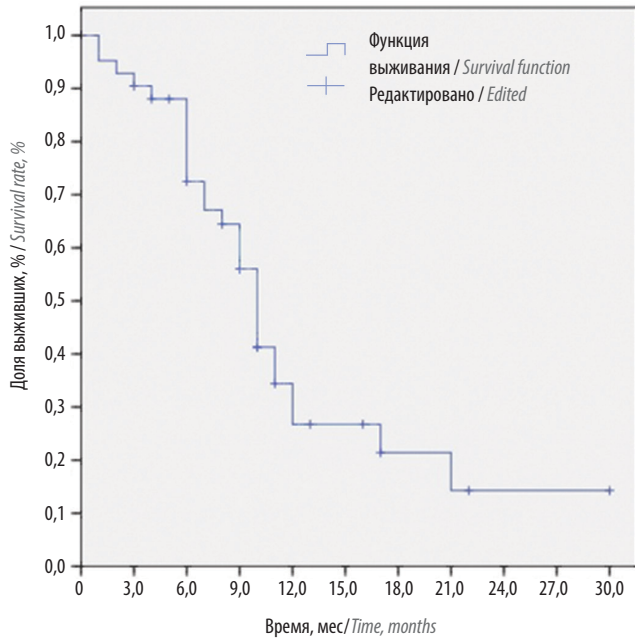


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования
Fig. 1. Relapse-free survival

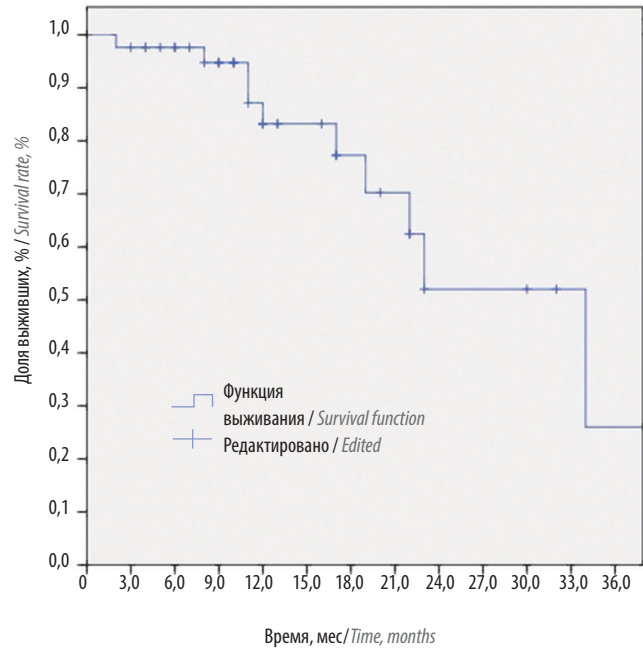


Рис. 2. Продолжительность жизни пациентов
Fig. 2. Duration of patients' life

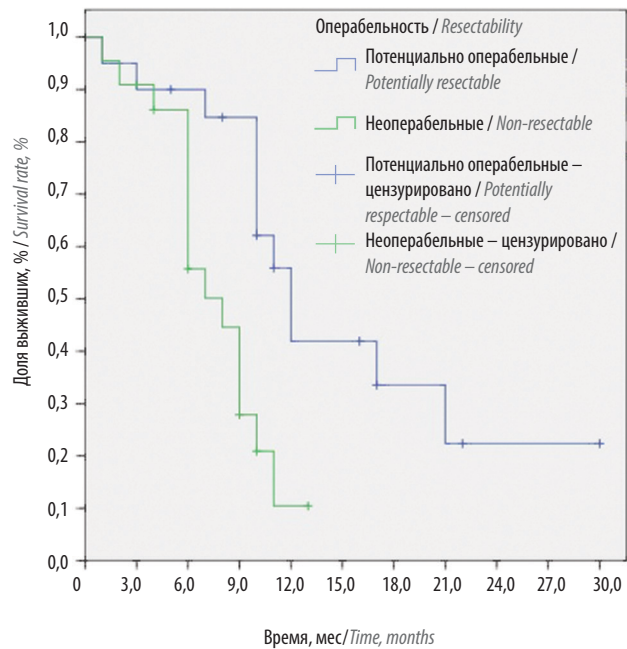


Рис. 3. Влияние операбельности метастазов на выживаемость без прогрессирования
Fig. 3. Impact of resectability on progression-free survival

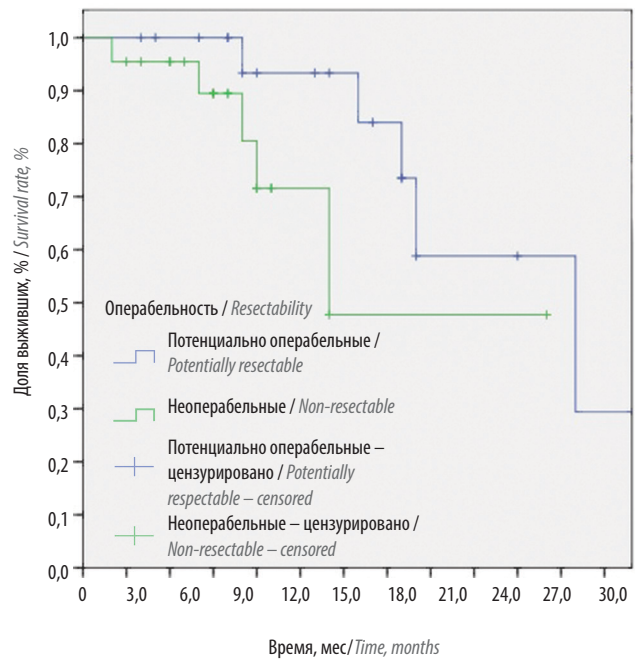


Рис. 4. Влияние операбельности метастазов на продолжительность жизни
Fig. 4. Impact of resectability on patients' life duration

таких пациентов не различались (ОР 1,8; 95 % ДИ 0,2–16,1; $p = 0,6$).

Учитывая небольшое число больных в исследовании, проведенный многофакторный регрессионный анализ клинических признаков, указанных в табл. 1, не позволил выявить факторы, значимо влияющие на продолжительность жизни. Только локализация

в опухоли в левых отделах толстой кишки (ОР 0,2; 95 % ДИ 0,05–1,10; $p = 0,07$) и выполнение резекции печени с метастазами (ОР 0,1; 95 % ДИ 0,01–1,40; $p = 0,09$) имели тенденцию к статистически значимому положительному независимому влиянию на ОВ.

Следует отметить, что редукция доз препаратов режима FOLFOXIRI значимо не влияла на показатели

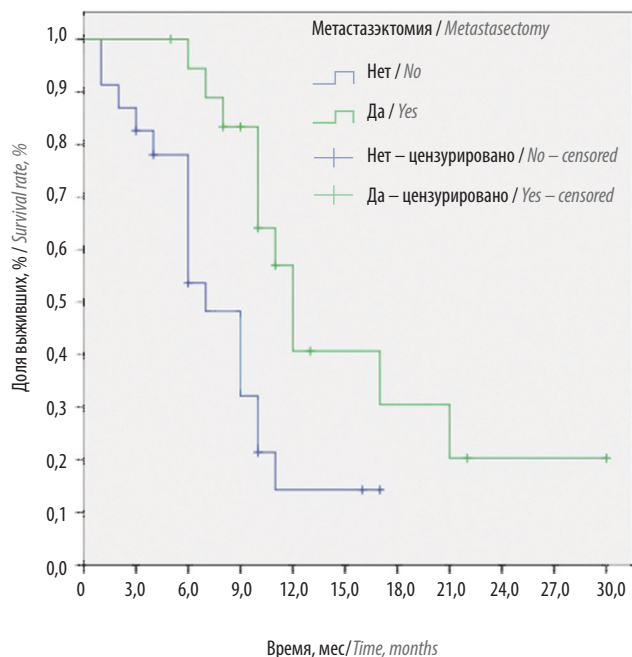


Рис. 5. Влияние резекции органов с метастазами на выживаемость без прогрессирования

Fig. 5. Effect of resection of organs with metastases on progression-free survival

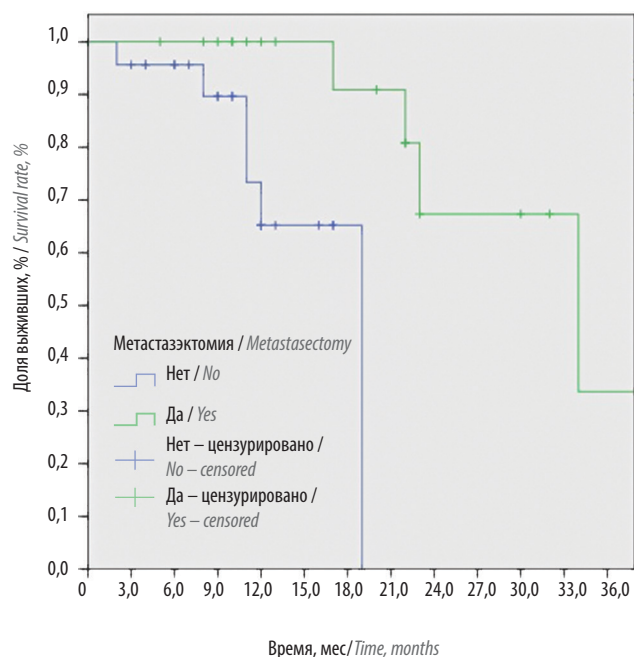


Рис. 6. Влияние резекции органов с метастазами на продолжительность жизни

Fig. 6. Effect of resection of organs with metastases on patients' life duration

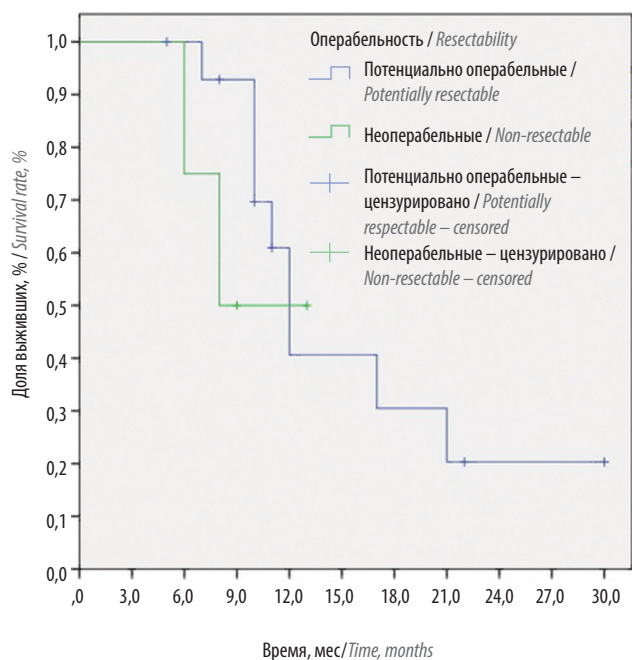


Рис. 7. Влияние операбельности на момент начала системной терапии на выживаемость без прогрессирования при выполнении метастазэктомии

Fig. 7. Impact of resectability at the moment of systemic therapy initiation on progression-free survival in patients who underwent metastasectomy

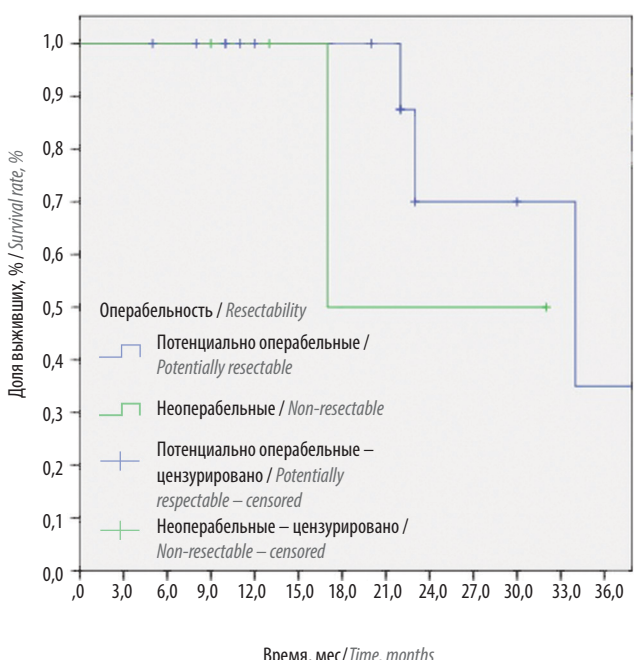


Рис. 8. Влияние операбельности на момент начала системной терапии на продолжительность жизни при выполнении метастазэктомии

Fig. 8. Impact of resectability at the moment of systemic therapy initiation on patients' life duration in patients who underwent metastasectomy

выживаемости пациентов и шанса достижения операбельности.

Оценка переносимости терапии. В процессе лечения с применением режима FOLFOXIRI редукцию доз

одного из препаратов понадобилось выполнить 25 (60 %) пациентам: иринотекана – 14 (33,3 %), оксалиплатина – 8 (19 %), фторурацила – 23 (55 %). Отсрочка в начале любого из курсов терапии

зафиксирована у 17 (41 %) больных. Назначение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора понадобилось в 14 (33,3 %) случаях.

Нежелательные явления любой степени тяжести зарегистрированы у 86 % пациентов и чаще были ограничены I–II степенью тяжести (86 %). При этом негематологические осложнения развились у 83 % больных (III–IV степени – у 17 %) (табл. 4). Гематологические осложнения в первичной документации представлены только у 48 % пациентов.

Рассматривая спектр нежелательных явлений, следует отметить развитие осложнений, характерных для иринотекана и фторпиримидинов: астении – у 25 (59 %) больных (в рамках I–II степени тяжести), тошноты – у 16 (38 %) больных (в рамках I–II степени тяжести), диареи – у 18 (43 %) и 6 (15 %) больных (I–II и III–IV степени тяжести соответственно). Нейропатия и тромбоцитопения, характерные для оксалиплатина, описаны в рамках I–II степени тяжести у 13 (31 %) и 3 (7 %) пациентов соответственно. Дерматологическая токсичность, связанная с применением анти-EGFR антител, отмечена у 6 (14 %) пациентов, при этом III степени тяжести – только у 1 больного (см. табл. 4). Из гематологических осложнений у 10 % пациентов отмечалась анемия, при этом у 5 % – III–IV степени тяжести, нейтропения III–IV степени тяжести – у 24 %. Фебрильная нейтропения развилась лишь у 1 больного.

Обсуждение и выводы

В проведенном исследовании частота резекций органов с метастазами в общей популяции пациентов составила 23 %, при этом в группе больных с потенциально операбельными метастазами – 75 %, что соответствует нашей статистической гипотезе. В группе пациентов с неоперабельными метастазами лишь 18 % удалось выполнить хирургическое пособие, что при изолированном поражении печени достигается на таком же уровне и при применении дуплетов с анти-EGFR антителами [9].

В более ранних исследованиях по применению режима FOLFOXIRI с таргетными препаратами при изолированном поражении печени метастазами РТК ЧОО находилась на уровне 80–89 %, без уточнения к какой группе относились пациенты – с потенциально операбельными метастазами или с неоперабельными. При этом частота резекций печени не превышала 35–49 % [10–12]. В нашей работе благодаря разделению пациентов на 2 группы удалось показать, что режим FOLFOXIRI оптимально назначать только в группе больных с потенциально операбельными метастазами. Полученные данные соответствуют результатам рандомизированного исследования II фазы VOLFI, в котором авторы сравнили режимы FOLFOXIRI и FOLFOXIRI с панитумумабом при изолированном поражении печени метастазами РТК.

Таблица 4. Спектр нежелательных явлений, n (%)

Table 4. Adverse events, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	I–II степени тяжести Grade I–II	III–IV степени тяжести Grade III–IV
Все нежелательные явления All adverse events	36 (86,0)	20 (48,0)
Негематологические явления Non-hematologic adverse events	35 (83,0)	7 (17,0)
Дерматологические осложнения Skin reactions	6 (14,0)	1 (2,0)
Астения Asthenia	25 (59,0)	–
Тошнота Nausea	16 (38,0)	–
Рвота Vomiting	6 (14,0)	–
Диарея Diarrhea	18 (43,0)	6 (14,0)
Стоматит Stomatitis	–	1 (2,0)
Нейропатия Neuropathy	13 (31,0)	–
Венозный тромбоз Venous thrombosis	1 (2,0)	2 (5,0)
Констипация Constipation	2 (5,0)	–
Гематологические осложнения Hematologic adverse events	18 (43,0)	14 (33,0)
Анемия Anemia	4 (10,0)	2 (5,0)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	3 (7,0)	3 (7,0)
Нейтропения Neutropenia	12 (29,0)	10 (24,0)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	–	1 (2,0)
Лихорадка Fever	1 (2,0)	–

Разделив пациентов в зависимости от степени операбельности на больных с потенциально операбельными метастазами и неоперабельными метастазами, авторы работы показали, что частота резекций печени в группе больных с потенциально операбельными метастазами при применении режима FOLFOXIRI составила 36,4 %, а при применении этого режима в комбинации

с панитумумабом — 75 % ($p = 0,05$), в группе больных с неоперабельными метастазами — 0 и 14 % соответственно ($p = 0,08$) [13]. Увеличение ЧОО 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 РТК и в исследовании PRODIGE14-ACCORD21 — добавление цетуксимаба к режимам FOLFOX/FOLFIRI или FOLFOXIRI увеличивало частоту выполнения R0/1-резекций печени до 55,6 % в сравнении с 44,7 % при добавлении бевацизумаба ($p = 0,087$) [14]. В нашей работе только 30 % пациентов в группе больных с потенциально операбельными метастазами получали анти-EGFR антитела, при этом мы достигли аналогичных результатов резекций печени. По-видимому, здесь играет роль и опыт хирургов клиники, которые определяют степень операбельности перед началом системной терапии и на момент достижения наилучшего эффекта.

Следует отметить, что если даже изначально трактуемые как неоперабельные метастазы удавалось перевести в операбельное состояние, выживаемость таких пациентов не отличалась от таковой в группе оперированных больных с потенциально операбельными метастазами. Аналогичные результаты были получены и в исследовании VOLFI [13].

Анализ переносимости лечения не выявил никаких новых сигналов в сравнении с ранее опубликованными исследованиями по применению режима FOLF- OXIRI при РТК. Нами отмечена возможность снижения доз препаратов в процессе терапии, что не было ассоциировано ни с уменьшением шанса достижения операбельности метастазов, ни с увеличением риска смерти. Это позволяет более смело применять данный режим в клинической практике.

Недостатками нашей работы могут являться отсутствие контрольной группы, превалирование в группе пациентов с неоперабельными метастазами больных с правосторонней локализацией опухоли и мутацией в гене *BRAF*, проведение исследования в рамках 1 клинического центра, что, возможно, определяет и более высокие показатели оценки достижения операбельности.

Тем не менее можно прийти к заключению о том, что режим FOLFOXIRI увеличивает частоту удаления метастазов при потенциально операбельных метастазах РТК в печени, что ассоциировано с выраженным увеличением продолжительности жизни пациентов при удовлетворительной переносимости лечения. При неоперабельных метастазах данный режим демонстрирует возможность их перевода в операбельное состояние, что требует дальнейшего изучения в сравнении со стандартной терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670–6.
- Loupakis F., Cremolini C., Masi G. et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609–18.
- Marques R.P., Duarte G.S., Sterrantino C. et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;118:54–62.
- Hurwitz H.I., Tan B.R., Reeves J.A. et al. Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM). *Oncologist* 2019;24(7):921–32.
- Schmoll H.-J., Meinert F.M., Cygon F. et al. “CHARTA”: FOLFOX/bevacizumab vs FOLFOXIRI/bevacizumab in advanced colorectal cancer — final results, prognostic and potentially predictive factors from the randomized phase II trial of the AIO. 2017 ASCO Annual Meeting. Abstr. 3533, presented June 3, 2017.
- Sastre J., Vieitez J.M., Gomez-España M.A. et al. Randomized phase III study comparing FOLFOX + bevacizumab versus folfoxiri + bevacizumab (BEV) as 1st line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with ≥ 3 baseline circulating tumor cells (bCTCs). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):3507.
- Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C. et al. Colorectal cancer liver metastases — a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018;18:78.
- 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.
- 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. *Тазовая хирургия и онкология* 2019;9(1):65–72. [Fedyanin M.Yu., Vladimirova L.Yu., Abramova N.A. et al. Metastectomy in patients with non-resectable metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy and anti-EGFR antibodies: a prospective, non-randomized, multicenter, phase II study. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(1):65–72. (In Russ.)].
- Gruenberger T., Bridgewater J., Chau I. et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2014;26:702–8.
- 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;11:845–52.
- Fornaro L., Lonardi S., Masi G. et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (*KRAS*, *NRAS*, *HRAS*,

- BRAF*) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2013;24(8):2062–7.
13. Geissler M., Riera-Knorrenschild J., Tannapfel 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* 2018;36(Suppl 15):3509.
14. 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* 2018;36(Suppl 15):3548–54.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федеянин / 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>
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

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.