

Факторы, ассоциированные с эффективностью поддерживающей химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, Е.М. Полянская, И.А. Покатаев, О.В. Сехина, Н.А. Козлов, А.М. Строгонова, С.С. Гордеев, Д.В. Кузьмичев, В.А. Алиев, И.В. Сагайдак, А.О. Расулов, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

Целью нашей работы явилась оценка переносимости и эффективности проведения поддерживающей терапии при отсутствии прогрессирования после 16 нед 1-й линии терапии у больных метастатическим неоперабельным раком толстой кишки.

Материалы и методы. Нами проанализированы истории болезни пациентов с метастатическим раком толстой кишки, который получали лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2007 по 2015 г. Критериями включения больных в анализ явились: проведение 16–24 нед химиотерапии 1-й линии без признаков прогрессирования и невозможность выполнения метастазэктомии. Основным критерием эффективности в нашем исследовании явилась выживаемость без прогрессирования.

Результаты. Критериям включения соответствовали 160 (44,5 %) из 359 пролеченных больных. Под дальнейшим наблюдением оставлены 102 (63,7 %) пациента, еще 58 (36,3 % – группа сравнения) проводили поддерживающую химиотерапию. Токсические реакции I–II степени и осложнения III степени на 1-й линии химиотерапии статистически незначимо чаще отмечались в группе пациентов, оставленных на поддерживающей химиотерапии: 72,4 и 37,9 % против 57,8 и 24,5 % в группе сравнения, $p = 0,07$ и $p = 0,07$ соответственно. Частота токсических реакций I–II степени и осложнений III степени во 2-й линии лечения не различалась между сравниваемыми группами ($p = 0,9$ и $p = 0,8$). Медиана выживаемости без прогрессирования в группах наблюдения и сравнения составила 4 и 6 мес (отношение рисков (ОР) 0,6; $p = 0,009$), а продолжительности жизни – 23 и 31 мес (ОР 0,75; $p = 0,1$) соответственно. Выявлены статистически значимые различия в эффективности поддерживающей терапии: медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 ($n = 26$ из 57; 45,6 %) и 4 мес ($n = 31$ из 57; 54,4 %) соответственно (ОР 0,38; $p = 0,002$), медиана продолжительности жизни – 34 мес против 26 мес (ОР 0,37; $p = 0,3$).

Выводы. Проведение поддерживающей химиотерапии ассоциировано с увеличением частоты развития осложнений III степени в процессе 1-й линии лечения, но не влияет на переносимость 2-й линии. Поддерживающая химиотерапия фторпиримидинами наиболее эффективна у пациентов с такими благоприятными прогностическими факторами как нормализация уровня раково-эмбрионального антигена и/или достижение объективного эффекта в процессе 1-й линии химиотерапии.

Ключевые слова: рак толстой кишки, неоперабельные метастазы, поддерживающая химиотерапия, терапия 1-й линии, терапия 2-й линии, выживаемость без прогрессирования, фторпиримидины

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-8-17

Factors associated with the efficiency of maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer

M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin, E. M. Polyanskaya, I. A. Pokataev, O. V. Sheina, N. A. Kozlov, A. M. Strogonova, S. S. Gordeev, D. V. Kuz'michev, V. A. Aliev, I. V. Sagaydak, S. A. Rasulov, S. A. Tyulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Objective: to evaluate tolerability and efficacy of maintenance treatment in the absence of progression after 16 weeks of first-line therapy in patients with unresectable metastatic colon cancer.

Materials and methods. We have analyzed medical case histories of patients with metastatic colorectal cancer who underwent treatment in the department of clinical pharmacology and chemotherapy of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 2007 to 2015 years. Inclusion criteria were the following: 16–24 weeks of first-line chemotherapy with no signs of progression and the inability to perform metastasectomy. Progression-free survival was the main criterion for effectiveness in our study.

Results. 160 (44.5 %) of 359 treated patients met the inclusion criteria. 102 (63.7 %) patients were followed up, while the other 58 (36.3 % – comparison group) patients underwent maintenance chemotherapy. Grade I–II toxic reactions and grade III complications associated with first-line chemotherapy were insignificantly more common in the group of patients left on maintenance chemotherapy: 72.4 % and 37.9 % versus 57.8 % and 24.5 % in the comparison group, $p = 0.07$ and $p = 0.07$ respectively. The frequency of grade I–II toxic reactions and grade III complications in the second-line treatment did not differ between treatment groups ($p = 0.9$ and $p = 0.8$). The median of progression-free survival in observation group and comparison group was 4, and 6 months (odds ratio (OR) 0.6; $p = 0.009$), and life expectancy – 23 and 31 months (OR 0.75; $p = 0.1$), respectively. Statistically significant differences between groups with respect to achieving the objective response and/or normalization of carcinoembryonic antigen level were revealed: median of progression-free survival was 13 ($n = 26$

of 57; 45.6 %) and 4 months ($n = 31$ of 57, 54.4 %), respectively (HR 0.38; $p = 0.002$), median of life expectancy – 34 months versus 26 months (OR 0.37; $p = 0.3$).

Conclusions. Carrying out maintenance therapy is associated with increased incidence of grade III complications during the first-line treatment, but does not affect the tolerability of the second-line treatment. Supportive chemotherapy with fluoropyrimidines remains to be the most effective in patients with favorable prognostic factors such as normalization of carcinoembryonic antigen and/or achievement of the objective response on the background of first-line chemotherapy.

Key words: colon cancer, unresectable metastases, maintenance chemotherapy, first-line therapy, second-line therapy, progression-free survival, fluoropyrimidines

Введение

Оптимальная продолжительность химиотерапии (ХТ) 1-й линии при метастатическом колоректальном раке все еще не определена. В рутинной практике лечение прекращается обычно при достижении эффекта или при стабилизации после 18 нед терапии (6 курсов каждые 3 нед). В клинических исследованиях, как правило, пациенту проводят ХТ до прогрессирования заболевания или до появления непереносимой токсичности. Еще одним вариантом ведения таких больных является назначение поддерживающей ХТ после этапа индукционного лечения. В настоящей статье на материале историй болезни пациентов нашего учреждения ретроспективно оцениваются переносимость и эффективность поддерживающей терапии при отсутствии прогрессирования заболевания после 16 нед 1-й линии ХТ у больных метастатическим неоперабельным раком толстой кишки.

Материалы и методы

Нами проанализированы истории болезни пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которые получали лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2007 по 2015 г. Критериями включения больных в анализ являлись проведение ХТ 1-й линии в течение 16–24 нед без признаков прогрессирования и невозможность выполнения метастазэктомии. Оценку эффективности лечения проводили по результатам ультразвукового и рентгенологического исследований органов грудной клетки в соответствии с градацией Всемирной организации здравоохранения [1].

Основным критерием эффективности в нашем исследовании явилась выживаемость без прогрессирования (ВБП) – время от даты окончания терапии 1-й линии до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения.

Выживаемость анализировали по методу Каплана – Майера и сравнивали по *log-rank*-тесту. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применяли 95 % доверительный интервал (ДИ) и двусторонний *p*. Многофакторный анализ признаков, влияющих на выживаемость, выполняли в виде пошагового регрессионного

анализа пропорциональных рисков Кокса. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism v. 5.0, пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 20.0; SPSS Inc. Chicago, IL).

Результаты

Характеристика больных. В отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2007 по 2015 г. 1-ю линию ХТ провели 359 больным метастатическим раком толстой кишки. Из них 160 (44,5 %) пациентам удалось завершить 16–24 нед терапии, достигнув стабилизации или объективного ответа, но метастазы оставались неоперабельными. Именно эти больные и вошли в дальнейший анализ. В настоящее исследование были включены 102 (63,7 %) пациента, находящиеся под дальнейшим наблюдением, а также 58 (36,3 %), которым проводили поддерживающую терапию фторпиримидинами с бевацизумабом или без. Все больные, вошедшие в анализ, имели статус по шкале ECOG 0–1. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы сравнения не различались по основным характеристикам. Тем не менее в группе с наблюдением чаще выполнялось удаление первичной опухоли, резекция метастазов в анамнезе, реже встречались пациенты с поражением метастазами брюшины. Однако отметим, что ни по распространенности болезни, ни по уровню онкомаркеров перед началом 1-й линии ХТ, ни по ее эффективности, а также по частоте редукции доз препаратов группы больных не различались. Это позволило провести дальнейший сравнительный анализ по результатам лечения – оценить ВБП и продолжительность жизни.

Оценка токсичности терапии. Из табл. 2 видно, что токсические реакции I–II степени тяжести и осложнения III–IV степени на 1-й линии лечения статистически незначимо чаще отмечали в группе пациентов, оставленных на поддерживающей ХТ: 72,4 и 37,9 % против 57,8 и 24,5 % в группе с наблюдением; $p = 0,07$ и $p = 0,07$. На фоне поддерживающей терапии у 4 (6,7 %) больных развилась нейтропения I–II степени; у 14 (24,0 %) – сохранялась нейропатия I–II степени после оксалиплатина; у 4 (6,9 %) – диарея I–II степени; у 10 (17,2 %) – астения I–II степени; у 3 (5,2 %) – тошнота I степени; у 4 (6,9 %) – ладонно-подошвен-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Пациенты под наблюдением, n = 102 (63,7 %)	Пациенты на поддерживающей терапии, n = 58 (36,3 %)	Все больные, n = 160 (100 %)	p
Возраст, лет: медиана min-max стандартное отклонение	59 36-75 9,5	59 31-74 10,6	59 31-75 9,8	0,7
Пол, n (%): женский мужской	52 (51,0) 50 (49,0)	29 (50,0) 29 (50,0)	81 (50,6) 79 (49,4)	0,9
Локализация первичной опухоли, n (%): правая половина ободочной кишки левая половина ободочной кишки прямая кишка	31 (30,4) 46 (45,1) 25 (24,5)	11 (19,0) 31 (53,4) 16 (27,6)	42 (26,3) 77 (48,1) 41 (25,6)	0,3
Степень дифференцировки, n (%): высокая умеренная низкая неизвестно	12 (11,8) 54 (52,9) 11 (6,9) 25 (24,5)	8 (13,8) 35 (60,3) 4 (6,9) 11 (19,0)	20 (12,5) 89 (55,6) 15 (9,4) 36 (22,5)	0,7
Муцинозный компонент, n (%): есть нет неизвестно	6 (5,9) 71 (69,6) 25 (24,5)	4 (6,9) 43 (74,1) 11 (19,0)	10 (6,2) 114 (71,3) 36 (22,5)	1,0
Мутация в гене KRAS, n (%): есть нет неизвестно	24 (23,5) 34 (33,3) 44 (43,2)	15 (25,9) 25 (43,1) 18 (31,0)	39 (24,4) 59 (36,9) 62 (38,7)	0,7
Адьювантная терапия, n (%): да нет	17 (16,7) 85 (83,3)	5 (8,6) 53 (92,4)	22 (13,7) 138 (86,3)	0,2
Синхронные метастазы, n (%): да нет	36 (35,3) 66 (64,7)	15 (25,9) 43 (74,1)	51 (31,8) 109 (68,2)	0,2
Операция на первичной опухоли, n (%): да нет	91 (89,2) 11 (10,8)	46 (79,3) 12 (20,7)	137 (85,6) 23 (14,4)	0,09
Операция на органах, пораженных метастазами в анамнезе, n (%): да нет	40 (39,2) 62 (60,8)	13 (22,4) 45 (77,6)	53 (33,1) 107 (66,9)	0,03
Число органов, пораженных метастазами, n (%): 1 2 ≥ 3	50 (49) 32 (31,4) 20 (19,6)	21 (36,2) 23 (39,7) 14 (24,1)	71 (44,4) 55 (34,4) 34 (21,2)	0,3
Изолированные метастазы в печени, n (%): да нет	36 (35,3) 66 (64,7)	17 (29,3) 41 (70,7)	53 (33,1) 107 (66,9)	0,4
Метастазы в печени, n (%): да нет	76 (74,5) 26 (25,5)	44 (75,9) 14 (24,1)	120 (75,0) 40 (25,0)	0,8
Метастазы в легких, n (%): да нет	29 (28,4) 73 (71,6)	22 (37,9) 36 (62,1)	51 (31,9) 109 (68,1)	0,2
Метастазы по брюшине, n (%): да нет	10 (9,8) 92 (90,2)	13 (22,4) 45 (75,9)	23 (14,4) 137 (85,6)	0,03
Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, n (%): да нет	24 (23,5) 78 (76,5)	14 (24,1) 44 (75,9)	38 (23,8) 122 (76,2)	0,9

Таблица 1 (окончание)

Раково-эмбриональный антиген перед 1-й линией ХТ, нг/мл: медиана (min–max) < 2,5 (%) ≥ 2,5 (%) неизвестно (%)	52 (0–3888) 11 (10,8) 45 (44,2) 46 (45)	23 (0–8380) 3 (5,2) 40 (68,9) 15 (25,9)	31 (0–8380) 14 (8,7) 85 (53,2) 61 (38,1)	0,5 0,08
СА19–9 перед 1-й линией терапии, Ед/мл: медиана (min–max) < 35 (%) ≥ 35 (%) неизвестно (%)	67 (0–11424) 29 (19,4) 25 (32,2) 48 (48,4)	41 (1–5289) 20 (34,5) 22 (37,9) 16 (27,6)	55 (0–11424) 49 (30,6) 47 (29,4) 64 (40)	0,4 0,5
РЭА на 18-й неделе терапии, нг/мл: медиана (min–max) < 2,5 (%) ≥ 2,5 (%) неизвестно (%)	14 (0–866) 15 (14,7) 29 (28,4) 58 (56,9)	6,5 (2–1262) 21 (36,2) 17 (29,3) 20 (34,5)	12 (0–1262) 36 (22,5) 46 (28,7) 78 (48,8)	0,2 0,06
СА19–9 на 18-й неделе терапии, Ед/мл: медиана (min–max) < 35 (%) ≥ 35 (%) неизвестно (%)	26,5 (0–2027) 27 (26,5) 13 (12,7) 62 (60,8)	29 (1–875) 24 (41,4) 11 (19) 23 (39,6)	28 (0–2027) 51 (31,9) 24 (15) 85 (53,1)	0,5 0,9
Схема 1-й линии терапии, n (%): FOLFOX XELOX FOLFIRI	40 (39,2) 47 (46,1) 15 (14,7)	35 (60,3) 18 (31,1) 5 (8,6)	75 (46,9) 65 (40,6) 20 (12,5)	0,04
Таргетный препарат на 1-й линии терапии, n (%): да нет	24 (23,5) 78 (76,5)	12 (20,7) 46 (79,3)	36 (22,5) 124 (77,5)	0,7
Редукция доз на 1-й линии терапии, n (%): есть нет	38 (37,3) 64 (62,7)	28 (48,3) 30 (51,7)	66 (41,2) 94 (58,8)	0,2
Эффект 1-й линии терапии, n (%): стабилизация объективный эффект	57 (55,9) 45 (44,1)	26 (44,8) 32 (55,2)	83 (51,9) 77 (48,1)	0,2
Режим поддерживающей химиотерапии, n (%): 5-фторурацил/лейковорин (инфузия) капецитабин бевацизумаб с капецитабином	– – –	5 (8,6) 41 (70,7) 12 (20,7)	5 (8,6) 41 (70,7) 12 (20,7)	–

ный синдром I степени; у 1 (1,7 %) – артериальная гипертензия II степени, вызванная приемом бевацизумабома; и только у 3 (8,6 %) больных отмечались осложнения III степени тяжести в виде ладонно-подошвенного синдрома и у 1 (1,7 %) – повышение уровня трансаминаз печени на фоне лечения капецитабином.

При оценке влияния поддерживающей терапии на переносимость 2-й линии лечения частота токсических реакций I–II степени тяжести и осложнений III–IV степени не различались в сравниваемых группах ($p = 0,9$ и $p = 0,8$). Таким образом, назначение поддерживающей ХТ ассоциировано с увеличением частоты развития осложнений III степени в процессе 1-й линии, но не влияет на переносимость 2-й линии лечения.

Оценка эффективности терапии. Показатели выживаемости рассчитывали со дня окончания 1-й линии ХТ, то есть через 16–24 нед после ее начала. Медиана

наблюдения за больными составила 15 (5–91) мес. ВБП была статистически значимо выше в группе с поддерживающей терапией (рис. 1). Медиана ВБП в группах наблюдения и поддерживающей терапии составила 4 и 6 мес (отношение рисков (ОР) 0,6; 95 % ДИ 0,4–0,8; $p = 0,009$), медиана общей продолжительности жизни – 23 и 31 мес (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,5–1,1; $p = 0,1$) соответственно (рис. 2). Двухлетняя общая выживаемость составила 54 и 43 % в сравниваемых группах. И хотя различия носят не значимый характер, отмечается улучшение 2-летних показателей общей выживаемости в группе поддерживающей терапии. Отмечены значимые различия в медианах ВБП между инфузиями фторурацила или пероральными формами фторпиримидинов в качестве поддерживающей терапии: 3 мес против 6 мес соответственно (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,12–0,99; $p = 0,04$).

Таблица 2. Распределение больных по токсичности в 1-й и 2-й линиях химиотерапии в зависимости от тактики лечения

Признак	Пациенты под наблюдением, n = 102 (63,7 %)	Пациенты на поддерживающей терапии, n = 58 (36,3 %)	Все больные, n = 160 (100 %)	p
Токсичность I–II степени на 1-й линии, n (%): да нет	59 (57,8) 43 (42,2)	42 (72,4) 16 (27,6)	101 (63,1) 59 (36,9)	0,07
Токсичность III–IV степени на 1-й линии, n (%): да нет	25 (24,5) 77 (75,5)	22 (37,9) 36 (62,1)	47 (29,4) 113 (70,6)	0,07
Токсичность I–II степени на 2-й линии, n (%): да нет	38 (37,3) 64 (62,7)	22 (27,9) 36 (62,1)	60 (37,5) 100 (62,5)	0,9
Токсичность III–IV степени на 2-й линии, n (%): да нет	16 (15,7) 86 (84,3)	10 (17,2) 48 (82,8)	26 (16,3) 134 (83,7)	0,8

Мы предположили, что поддерживающая терапия эффективна не у всех больных, в связи с чем было решено провести однофакторный анализ для выявления неблагоприятных прогностических показателей в изучаемой популяции больных (n = 160).

Однофакторный и многофакторный анализы признаков, влияющих на выживаемость без прогрессирования. В однофакторный анализ были включены все признаки, указанные в табл. 1. По результатам анализа на ВБП влияли факторы, представленные в табл. 3.

На основании результатов однофакторного анализа проведен многофакторный анализ. По его данным, независимым негативным влиянием на ВБП обладает уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) на момент окончания 1-й линии > 2,5 нг/мл (p = 0,01; ОР 2,0; 95 % ДИ 1,2–3,6), а достижение объективного ответа на терапию 1-й линии (p = 0,02; ОР 0,5; 95 % ДИ 0,3–0,9) и проведение поддерживающей ХТ явились факторами благоприятного прогноза (p = 0,09; ОР 0,6; 95 % ДИ 0,37–1,08).

В то же время поддерживающая терапия была более эффективна при достижении объективного ответа на 1-й линии: 11 мес против 4 мес (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,25–0,8; p = 0,003), тогда как при достижении стабилизации – 4 мес против 3 мес (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,65–1,7; p = 0,8). Также поддерживающая терапия была наиболее эффективна при нормальных значениях РЭА на момент окончания ХТ 1-й линии: 13 мес против 8 мес (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,21–1,1; p = 0,08), а при повышенном уровне РЭА – 4 мес против 3 мес (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,49–1,8; p = 0,8).

При построении прогностической модели исходили из предположения, что при достижении только стабилизации на 1-й линии терапии и/или при отсутствии нормализации уровня РЭА к концу терапии 1-й линии прогноз заболевания у пациентов, завершивших индукционный этап ХТ, будет неблагоприятным. Во всех остальных случаях течение болезни рассматривалось как благоприятное. При сравнении прогностических групп медиана ВБП составила 6 и 4 мес в группе благо-

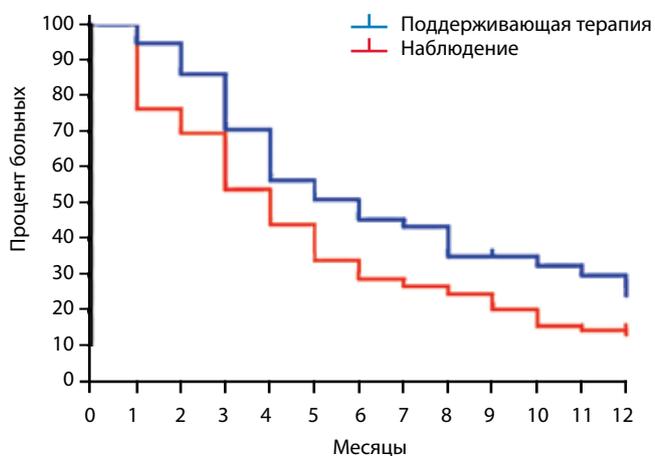


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

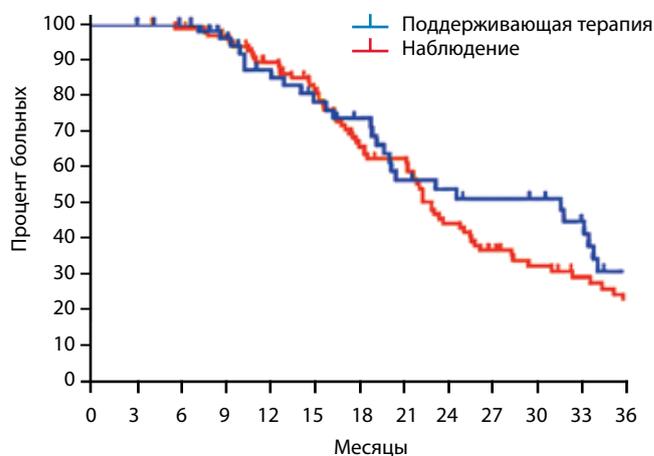


Рис. 2. Продолжительность жизни

Таблица 3. Факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования

Фактор	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	p	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)
Адьювантная терапия: да нет	2 5	0,03	1,7 (1,05–2,70)
Число органов, пораженных метастазами 1 ≥ 2	6 4	0,01	1,5 (1,08–2,20)
Изолированные метастазы в печени: да нет	5 4	0,09	0,7 (0,50–1,05)
Раково-эмбриональный антиген на 18-й неделе терапии, нг/мл: < 2,5 ≥ 2,5	10 4	< 0,001	2,6 (1,50–4,50)
СА19–9 на 18-й неделе терапии Ед/мл: < 35 ≥ 35	8 3	0,07	1,7 (0,96–2,90)
Таргетный препарат на 1-й линии терапии: да нет	3 5	0,09	1,4 (0,95–2,10)
Эффект 1-й линии терапии: стабилизация объективный эффект	4 6	< 0,001	0,5 (0,37–0,75)
Поддерживающая химиотерапия: да нет	6 4	0,009	0,6 (0,40–0,80)

приятного ($n = 57$; 35,6 %) и неблагоприятного прогноза ($n = 103$; 74,4 %) соответственно (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,37–0,78; $p = 0,001$) (рис. 3). Медиана продолжительности жизни статистически значимо была выше в группе благоприятного прогноза: 34 мес против 22 мес (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,28–0,68; $p < 0,001$) (рис. 4).

Мы проанализировали эффективность поддерживающей терапии в каждой из прогностических групп. Выявлено, что в подгруппе неблагоприятного прогноза медиана ВБП не отличалась в зависимости от анализируемых групп (поддерживающей терапии или наблюдения): 4 мес ($n = 32$ из 103; 31,1 %) и 4 мес ($n = 71$ из 103; 68,9 %) соответственно (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,65–1,58; $p = 0,9$). Медиана продолжительности жизни также значимо не различалась: 20 мес против 22 мес соответственно (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,58–1,65; $p = 0,9$). В то же время были выявлены статистически значимые различия между группами поддерживающей терапии и наблюдения в подгруппе благоприятного прогноза

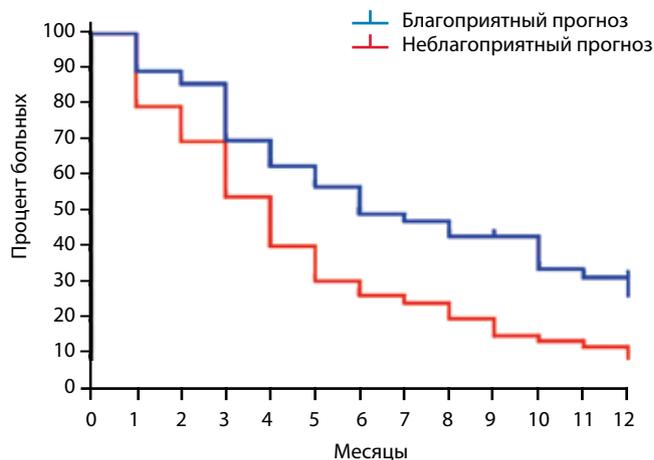


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от прогностической группы

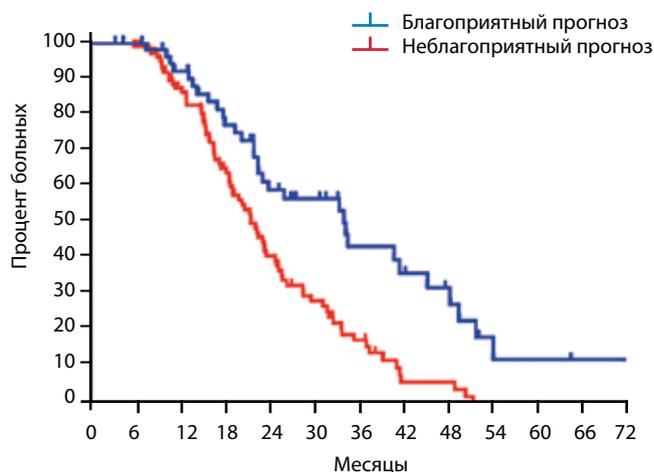


Рис. 4. Продолжительность жизни в зависимости от прогностической группы

в отношении выживаемости: медианы ВБП составили 13 мес ($n = 26$ из 57; 45,6 %) и 4 мес ($n = 31$ из 57; 54,4 %) соответственно (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,19–0,75; $p = 0,002$); медианы продолжительности жизни: 34 мес против 26 мес (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,34–1,5; $p = 0,3$) (рис. 5–8).

Обсуждение

Нами было показано, что больные метастатическим раком толстой кишки в отсутствии прогрессирования болезни после 16–24 нед ХТ 1-й линии и после достижения объективного эффекта и/или при нормализации уровня РЭА на фоне лечения в наибольшей степени выигрывают от назначения поддерживающей ХТ фторпиримидинами.

Изучив данные литературы мы считаем, что внимания заслуживают результаты исследования OPTIMOХ2. В данной работе проведено сравнение 2 лечебных опций: в случае достижения контроля болезни после 6 курсов ХТ 1-й линии по схеме mFOLFOX7 (12 нед) ее полностью прекращали либо продолжали поддержи-

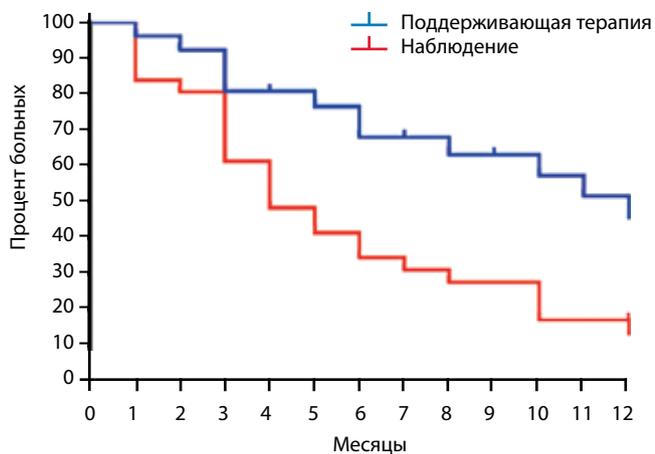


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в группе благоприятного прогноза в зависимости от назначения поддерживающей терапии

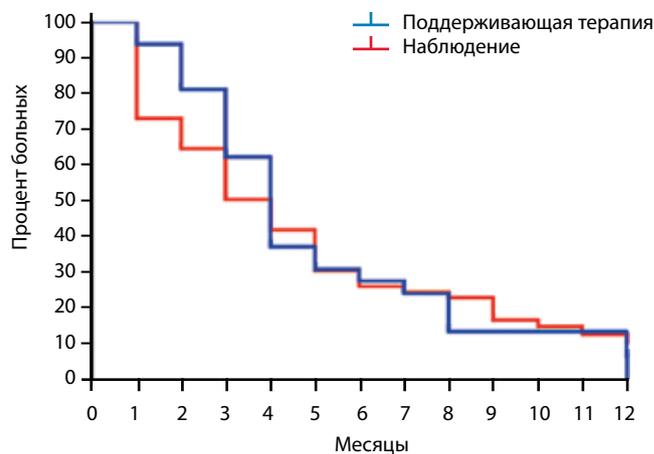


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования в группе неблагоприятного прогноза в зависимости от назначения поддерживающей терапии

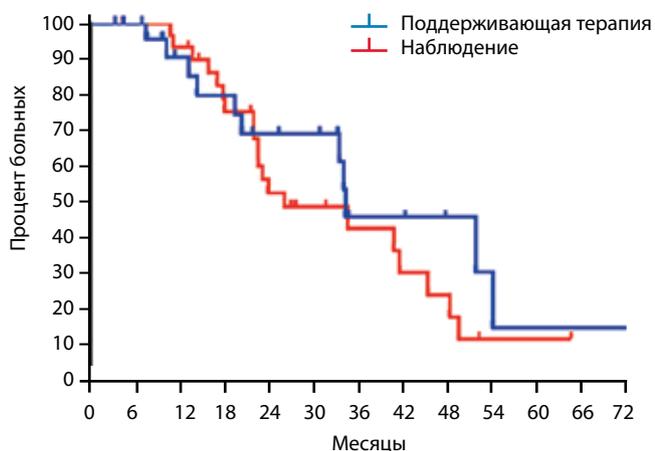


Рис. 7. Продолжительность жизни в группе благоприятного прогноза в зависимости от назначения поддерживающей терапии

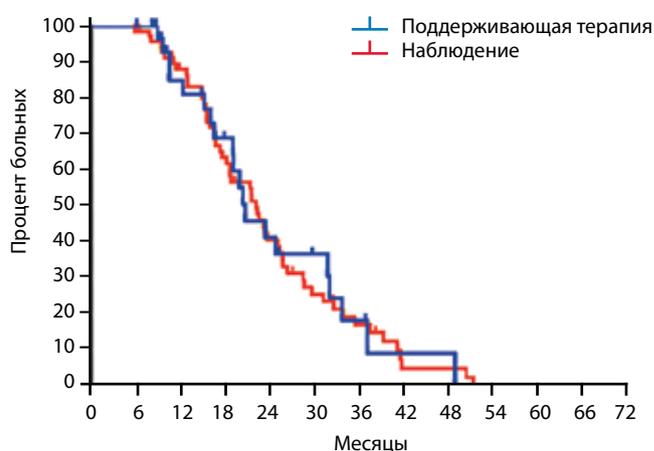


Рис. 8. Продолжительность жизни в группе неблагоприятного прогноза в зависимости от назначения поддерживающей терапии

вающую терапию лейковорином с инфузиями 5-фторурацила. При развитии прогрессирования проводили реинтродукцию mFOLFOX7. По последним данным, получены различия по показателям ВБП и длительности контроля болезни между группами в пользу пациентов с поддерживающей терапией. При поданализе было выявлено, что в группе без ХТ достижение объективного эффекта не коррелировало с длительностью временного интервала. Наибольшее время без ХТ было отмечено в группе пациентов с хорошим соматическим статусом (ECOG – 0–1), низким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (≤ 3 верхним границам нормы), небольшой распространенностью опухолевого процесса (≤ 1 органа, пораженного метастазами) [2].

Отметим, что в качестве факторов неблагоприятного прогноза при совокупном анализе данных 3 исследований – OPTIMOХ1 (сравнение схемы FOLFOX4 до прогрессирования и интермитирующей ХТ по схеме FOLFOX7) [3], OPTIMOХ2 и С97–3 (схемы FOLFIRI в 1-й линии и FOLFOX6 во 2-й против обратной последовательности) – были выделены следующие при-

знаки неблагоприятного прогноза: низкий соматический статус (ECOG 2), высокий уровень ЛДГ (> 1 верхней границы нормы), поражение метастазами > 1 органа [4]. Также при анализе исследований OPTIMOХ1 и OPTIMOХ2 было выявлено, что пациенты с нормальным уровнем РЭА выигрывали от «ХТ-каникул» по сравнению с больными, которым продолжали ХТ до прогрессирования [5].

В нашем исследовании мы не учитывали данные биохимических изменений и функционального статуса на момент начала ХТ 1-й линии (все пациенты имели статус ECOG 0–1). Однако и ЛДГ и статус по шкале ECOG косвенно отражают распространение болезни. При однофакторном анализе в нашем исследовании распространенность заболевания оказывала негативное влияние на ВБП. При этом наибольший эффект от поддерживающей ХТ наблюдали при чувствительных к терапии опухолях. В группе неблагоприятного прогноза эффективность поддерживающей терапии была невелика, в связи с чем этим пациентам довольно быстро начинали 2-ю линию ХТ. Возможно, таким

больным следует делать перерыв в лечении, чтобы через некоторое время возобновить активную терапию, но уже 2-й линии.

Введение в терапию больных метастатическим раком толстой кишки пероральной формы фторпиримидинов (капецитабин, UFT, S1) улучшило результаты поддерживающей терапии таблетированными препаратами. Это достигается за счет более высокой приверженности пациентов к лечению пероральными формами препаратов в сравнении с внутривенными введениями. В нашем исследовании 40,6 % больных проводили терапию 1-й линии с пероральной формой фторпиримидинов – капецитабином (режим XELOX), а 70,7 % в качестве поддерживающей ХТ принимали капецитабин. Именно в этой группе пациентов ВБП была значимо выше. В мире проведено несколько исследований, посвященных изучению эффективности капецитабина в поддерживающих режимах, результаты которых представлены в табл. 4.

По сравнению с другими работами наши результаты сопоставимы как по ВБП, достижению объективного эффекта, так и по медиане продолжительности жизни в группе поддерживающей ХТ. Однако плюсом нашего исследования является возможность сравнения поддерживающей ХТ с наблюдением. Хотя этот анализ является ретроспективным и одноцентровым, что, конечно, определяет возможность отбора более «сохранных» для лечения больных, последнее несколько нивелируется результатами проведенного много-

факторного анализа, показавшего наличие группы неблагоприятного прогноза.

В 2016 г. было опубликовано первое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее поддерживающую терапию капецитабином и наблюдение после окончания 18–24 нед индукционной ХТ по схеме mFOLFOX6 или XELOX. Исследователи, как и в нашей работе, отметили значимое улучшение ВБП, но не продолжительности жизни в группе поддерживающей терапии. При поданализе было отмечено, что проведение поддерживающей терапии было наиболее эффективно у пациентов с синхронными метастазами и поражением > 1 органа метастазами.

В ряде исследований проведена оценка эффективности поддерживающей терапии с включением таргетных препаратов (табл. 5).

Низкий доступ пациентов в России к таргетной терапии не позволил нам оценить эффективность поддерживающей терапии с бевацизумабом или анти-EGFR-препаратами (цетуксимаб или панитумумаб) в качестве поддерживающей терапии. До сих пор остается открытым вопрос, что эффективнее в качестве поддерживающей терапии: фторпиримидины или комбинация фторпиримидинов и таргетного препарата, так как прямого сравнения данных режимов не проводилось. Если сравнивать результаты нашего исследования и работ по оценке фторпиримидинов в качестве поддерживающей терапии, а также данные о применении таргетных препаратов, отметим, что показатели ВБП в большинстве случаев сопоставимы.

Таблица 4. Сравнение параметров эффективности поддерживающих режимов на основе пероральных форм фторпиримидинов при метастатическом раке толстой кишки

Режим 1-й линии химиотерапии	Поддерживающая терапия	Число больных	Медиана длительности контроля болезни, мес	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	Медиана продолжительности жизни, мес	Объективный эффект, %
Y.H. Li и соавт. [6]						
XELOX (6 курсов)	Капецитабин	22	14*	–	Не достигнута	49,1
	Наблюдение	40	9	–		
R. Petrioli и соавт. [7]						
FOLFOX4 (8 курсов)	Капецитабин	32	–	8,60	–	53,1
R. Scalamonga и соавт. [8]						
FOLFOX4 (6 мес)	UFT	22	–	13,90	31	33,0
G. Nakayama и соавт. [9]						
mFOLFOX6 (6 курсов)	S1 (4 курса)	21	9,3	7,90	Не достигнута	40,0
H.Y. Luo и соавт. [10]						
mFOLFOX6/XELOX (18–24 нед)	Капецитабин	136	–	6,43	25,63	–
	Наблюдение	138	–	3,43*	23,3	

*Различия статистически значимы.

Таблица 5. Сравнение параметров эффективности поддерживающих режимов химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами при метастатическом раке толстой кишки

Режим 1-й линии химиотерапии	Поддерживающая терапия	Число пациентов	Объективный эффект, %	Медиана ВБП, мес	Медиана ВБПо, мес	Медиана продолжительности жизни, мес
MACRO [11]						
XELOX + бевацизумаб (6 курсов)	Бевацизумаб	241	49	–	9,7	19,99
	XELOX + бевацизумаб	239	47	–	10,4	23,2
CAIRO3 [12]						
XELOX + бевацизумаб (6 курсов)	Нет	558	–	4,1*	–	17,9*
	Капецитабин + бевацизумаб		–	7,4	–	21,7
SAKK 41/06 [13]						
Химиотерапия + бевацизумаб (4–6 мес)	Нет	262	–	3,1	8,5	22,8
	Бевацизумаб		–	4,5	9,5	24,9
L. Moschetti и соавт. [14]						
Химиотерапия + бевацизумаб 4–6 мес	Нет	102	49	–	8*	–
	Бевацизумаб	118	56	–	13	–
DREAM [15]						
Бевацизумаб + FOLFOX или XELOX или FOLFIRI	Бевацизумаб	228	–	4,8*	9,3*	27,9
	Бевацизумаб + эрлотиниб	224	–	5,9	10,2	28,5
	5-фторурацил + лейковорин + бевацизумаб		–	–	12,0	–
NORDIC 7.5 [16, 17]						
FLOX + цетуксимаб (8 курсов; «дикий» тип KRAS)	FLOX + цетуксимаб	85	49	–	7,9	21,0
	Цетуксимаб	152	62	–	8,0	23,2
COIN-b [18]						
mFOFLOX6 + цетуксимаб (12 нед)	Нет	77	–	–	6,0	18,4
	Цетуксимаб	92	–	–	9,0	20,1

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования с начала поддерживающей терапии/наблюдения до прогрессирования, ВБПо – выживаемость без прогрессирования с начала 1-й линии терапии до прогрессирования. *Различия статистически значимы.

В 2014 г. были доложены результаты поданализа исследования CAIRO3, в котором была оценена эффективность поддерживающей терапии сочетанием капецитабина и бевацизумаба по сравнению с ее отсутствием у пациентов со стабилизацией или объективным эффектом после окончания 6 курсов ХТ 1-й линии по схеме XELOX + бевацизумаб. Доза капецитабина в поддерживающем режиме составила 625 мг/м² 2 раза в день внутрь ежедневно без перерыва, бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг вводили внутривенно капельно 1 раз в 3 недели. В случае прогрессирования заболевания пациентам проводили реиндукцию режима XELOX.

В исследование были включены 558 больных. Отмечена более высокая ВБП и общая выживаемость в группе больных с поддерживающей терапией (см. табл. 5) [12]. При поданализе выявлено, что назначение поддерживающей ХТ было наиболее эффективно в группах пациентов, достигших объективного ответа на фоне индукционного этапа лечения, с синхронными метастазами и резецированной первичной опухолью [19].

В нашем исследовании отмечена схожая тенденция к большей эффективности поддерживающей ХТ у больных при достижении объективного ответа, с удаленной первичной опухолью до начала лечения, но

с метастазами (p = 0,003; p = 0,08; p = 0,1 соответственно).

Заключение

В ретроспективном исследовании нами было показано, что проведение поддерживающей ХТ ассоциировано с увеличением частоты развития осложнений

III степени тяжести в процессе 1-й линии, но не влияет на переносимость 2-й линии лечения. Поддерживающая ХТ фторпиримидинами наиболее эффективна у пациентов с такими благоприятными прогностическими факторами как нормализация уровня РЭА и/или достижение объективного эффекта в процессе 1-й линии ХТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miller A. B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207–14.
2. Chibaudel B., Tournigand C., Perez-Staub N. et al. Duration of disease control (DDC) or time to failure of strategy (TFS) to evaluate a chemotherapy strategy in advanced colorectal cancer (ACC). *J Clin Oncol* 2009;27 (suppl; abstr 4073):15s.
3. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394–400.
4. Chibaudel B., Bonnetain F., Tournigand C., et al. Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal. The cancer: a GERCOR study. *Oncologist* 2011;16(9):1228–38.
5. Perez-Staub N., Chibaude B., Figer A. et al. Who can benefit from chemotherapy holidays after first-line therapy for advanced colorectal cancer? A GERCOR study. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl):4037.
6. Li Y.H., Luo H.Y., Wang F.H. et al. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line treatment and followed by maintenance of capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(4):503–10.
7. Petrioli R., Paoletti L., Marsili S. et al. FOLFOX4 stop and go and capecitabine maintenance chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2006;70(5):345–50.
8. Scalamogna R., Brugnattelli S., Tinelli C. et al. UFT as maintenance therapy in patients with advanced colorectal cancer responsive to the FOLFOX4 regimen. *Oncology* 2007;72(5–6):267–73.
9. Nakayama G., Kodera Y., Yokoyama H. et al. Modified FOLFOX6 with oxaliplatin stop-and-go strategy and oral S-1 maintenance therapy in advanced colorectal cancer: CCOG-0704 study. *Int J Clin Oncol* 2011;16:506–11.
10. Luo H.Y., Li Y.H., Wang W. et al. Single-agent capecitabine maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann Oncol* 2016;27(6):1074–81.
11. Diaz-Rubio E., Gomez-Espana A., Massuti B. et al. First-Line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: The phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012;17(1):15–25.
12. Koopman M., Simkens L.H. J., Tije A.J. T. et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):abstr 3502.
13. Koeberle D., Betticher D.C., von Moos R. et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemobevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):abstr 3503.
14. Moscetti L., Cortesi E., Gamucci T. et al. Maintenance treatment with bevacizumab after chemotherapy (CT) plus B in metastatic colorectal cancer: An Italian multicenter retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):abstr e14043.
15. Tournigand C., Chibaudel B., Samson B. et al. Maintenance therapy with bevacizumab with or without erlotinib in metastatic colorectal cancer (mCRC) according to KRAS: Results of the GERCOR DREAM phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):abstr 3515.
16. Pfeiffer P., Sorbye H., Qvortrup C. et al. Maintenance therapy with biweekly cetuximab (C) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The NORDIC 7.5 study (NCT00660582), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl):abstr 3538.
17. Tveit K.M., Guren T., Glimelius B. 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;30(15):1755–62.
18. Wasan H., Adams R.A., Wilson R.H. et al. Intermittent chemotherapy (CT) plus continuous or intermittent cetuximab (C) in the first-line treatment of advanced colorectal cancer (aCRC): Results of the two-arm phase II randomized MRC COIN-b trial. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 4):abstr 536.
19. Koopman M., Simkens L., May A. et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 3):abstr LBA388.