

*О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова,  
Н.М. Тихановская*

## **Метастатический колоректальный рак с диким типом RAS: продолжение анти-EGFR терапии со сменой режима химиотерапии после прогрессирования процесса**

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России»,  
Ростов-на-Дону

Были проанализированы эффективность и безопасность продолженного применения блокаторов EGFR со сменой режима химиотерапии после прогрессирования в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) при отсутствии мутации гена RAS. В исследование было включено 20 пациентов с мКРР, получавших в 1 линии химиотерапию комбинацией FOLFOX-6 с цетуксимабом, которая после прогрессирования была изменена на FOLFIRI, терапия цетуксимабом была продолжена. Оценивали непосредственный противоопухолевый эффект, токсичность, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ). Для оценки и сравнения непосредственного эффекта и показателей выживаемости использовали группу из 20 пациентов, которым в 1-ой линии терапии по поводу мКРР проводили терапию FOLFOX-6 и блокатором EGFR, а после прогрессирования меняли химиотерапию на инфузьюриксин-содержащий режим с Бевацизумабом. При сравнении показателей ОВ выявлено достоверное увеличение медианы ОВ при продолженной терапии блокаторами EGFR:  $29.0 \pm 3.4$  и  $22.0 \pm 3.1$  месяцев соответственно,  $p=0.0458$ . Продолжение терапии блокаторами EGFR при мКРР с диким типом гена RAS со сменой линии химиотерапии является перспективным и нуждается в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** метастатический колоректальный рак (мКРР), блокаторы EGFR, продолженная анти-EGFR терапия

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний как в России, так и в мире [8]. В Ростовской области за 10 лет с 2001 по 2010 годы заболеваемость КРР увеличилась на 20.2% с 18.3 до 22.0 случаев на 100 тыс. населения [1, 3]. Спектр эффективных цитостатиков и химиотерапевтических режимов для

лечения метастатического КРР (мКРР) невелик и является практически неизменным в течение десятилетий. Появление таргетных препаратов, в частности, моноклональных антител к EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) значительно расширило терапевтические возможности в отношении мКРР [5, 12]. Клиническая эффективность применения моноклональных антител к EGFR у пациентов с диким типом гена RAS значительно возрастает в сочетании с химиотерапией как в 1-ой, так во 2-ой и последующих линиях терапии мКРР [2, 5, 9, 11, 12]. При этом, анти-EGFR препараты целесообразно применять именно в 1-ой линии терапии мКРР с диким типом RAS [10], а не после блокаторов ангиогенеза, поскольку в этом случае снижается эффективность лечения [6].

Учитывая, что количество эффективных лекарственных агентов для лечения мКРР, несмотря на появление новых таргетных препаратов, по-прежнему весьма ограничено, одним из наиболее интересных тактических вопросов в лекарственной терапии мКРР, обсуждаемых в настоящее время, является длительность анти-EGFR терапии и целесообразность ее продолжения при прогрессировании процесса.

Представляют интерес данные рандомизированного исследования 2 фазы CAPRI-GOIM об эффективности Цетуксимаба в комбинации с FOLFOX в качестве второй линии терапии у пациентов, которые ранее получали Цетуксимаб в первой линии терапии. Продолжение терапии Цетуксимабом со сменой линии химиотерапии приводило к достоверному повышению выживаемости без прогрессирования в группе пациентов мКРР с отсутствием мутаций в генах RAS, BRAF и PIK3CA [7].

При анализе нашего собственного опыта применения блокаторов EGFR Панитумумаба и Цетуксимаба в 1-4-х линиях терапии мКРР было выявлено достоверное увеличение медианы общей выживаемости с  $13.4 \pm 4.3$  до  $25.8 \pm 4.9$  мес. ( $p=0.04447$ ) у тех пациентов, которым была продолжена терапия

блокаторами EGFR со сменой линии химиотерапии при прогрессировании процесса в сравнении с пациентами, которым терапия блокаторами EGFR была отменена после прогрессирования [4, 13].

Данное исследование было предпринято с целью оценки эффективности и безопасности продолжения терапии EGFR-ингибитором при мКРП с диким типом RAS после прогрессирования на 1-ой линии химиотерапии со сменой цитостатиков. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В исследуемую группу были включены 20 пациентов с гистологически верифицированным мКРП с диким типом RAS. Также среди критериев включения были отсутствие в анамнезе любой лекарственной терапии по поводу мКРП, наличие измеримых очагов опухоли согласно RECIST 1.0 при использовании спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, отсутствие метастазов в головной мозг, удовлетворительное общее состояние (ECOG ≤ 2), удовлетворительные функции костного мозга, печени, почек. Цетуксимаб вводился пациентам 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м<sup>2</sup> (первая инфузия), затем - еженедельно 250 мг/м<sup>2</sup>. Препараты применялись в сочетании со стандартными режимами химиотерапии. В 1 линии анти-EGFR-терапия сочеталась с режимом FOLFOX-6, лечение проводилось до 8 циклов с последующим наблюдением или до прогрессирования. После прогрессирования процесса проводилась химиотерапия режимом FOLFIRI на фоне продолжения терапии Цетуксимабом.

Оценивались частота противоопухолевого ответа, выживаемость без прогрессирования (ВБП) после 1 и 2 линии лекарственной те-

рапии, общая выживаемость (ОВ), токсичность 1-ой и 2-ой линий лекарственной терапии. Контрольное обследование для оценки эффективности лечения согласно RECIST 1.0 проводилось после каждых 2-3 циклов противоопухолевого лечения. Токсичность проводимого лечения оценивалась согласно критериям СТСАЕ 3.0.

Для сравнения непосредственного противоопухолевого эффекта и показателей были использованы данные группы из 20 пациентов, соответствующих указанным критериям, которым в 1-ой линии по поводу мКРП проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX-6 в сочетании с блокаторами EGFR в стандартных режимах, а после прогрессирования лечение было изменено на FOLFIRI в сочетании с Бевацизумабом.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Для оценки ОВ ВБП использовали метод Kaplan-Meier. Статистические различия между кривыми динамической выживаемости оценивали с помощью log-ranktest.

В исследуемую группу вошли 11 мужчин, 9 женщин в возрасте от 38 до 58 лет, средний возраст – 48,3±1,3 лет, в группу контроля - 13 мужчин, 7 женщин, средний возраст – 52,1±1,8 лет. Гистологически в обеих группах преобладала аденокарцинома G2 – 85% (34), аденокарцинома G3 составила 15% (6). Распределение больных обеих групп по локализации опухоли было следующим: слепая кишка – 5% (2), ободочная кишка – 20% (8), сигмовидная кишка – 30% (12), ректосигмоидный отдел – 15% (6), прямая кишка – 30% (12). Исходно мКРП (T2-4N0-1M1) имел место у 26 из всех пациентов (65%), у 14 пациентов (35%) заре-

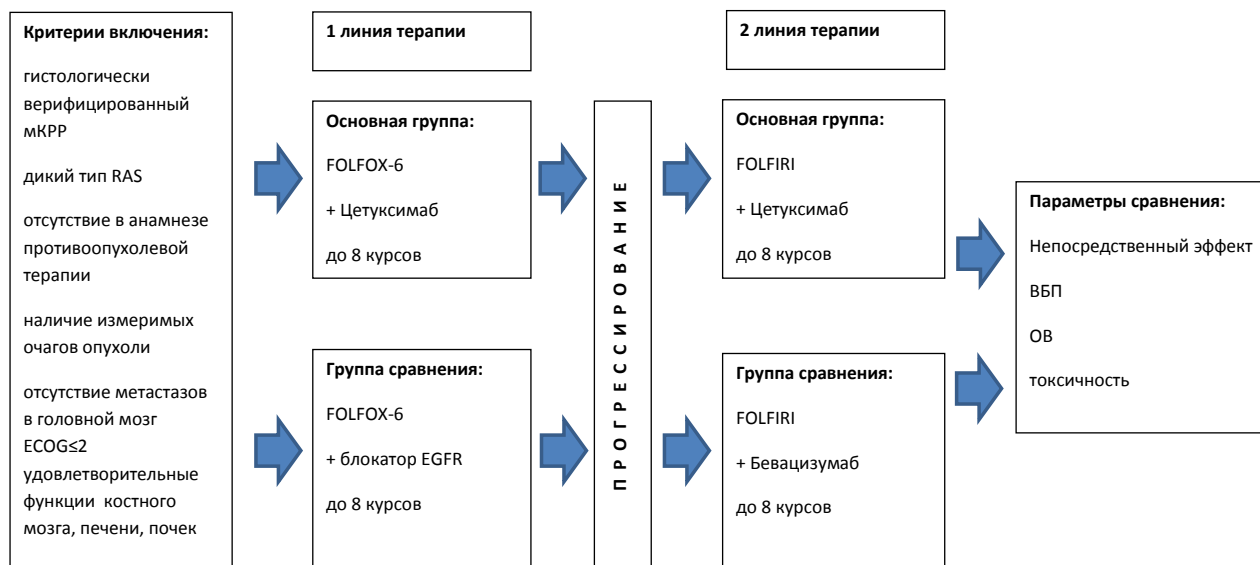


Рис. 1. Дизайн исследования

гистрирована генерализация опухолевого процесса после радикального хирургического или комплексного лечения (в зависимости от стадии заболевания). Время генерализации после радикальной операции составило от 3 мес. до 10 лет, в среднем –  $24.5 \pm 3.5$  мес.

По локализации метастазов пациенты обеих групп распределились следующим образом: изолированные метастазы в печень – 30.0% (12), изолированные метастазы в легкие – 20.0% (8), поражение печени и легких - 50.0% (20), в том числе – с метастазами в кости - 15.0% (6).

В результате проведения 1-й линии терапии FOLFOX-6 в сочетании с Цетуксимабом в основной группе объективный противоопухолевый эффект (полная и частичная ремиссия) составил 9 (45%), стабилизация отмечена у 9 (45,0%). В группе сравнения данные показатели составили 8 (40%) и 10 (50,0%). Таким образом, у 90.0% пациентов был достигнут контроль над опухолью в результате проведения 1-й линии противоопухолевой терапии.

В результате проведения 2-й линии терапии с блокаторами EGFR объективный противоопухолевый эффект (частичная ремиссия) наблюдался у 4 (20,0%) больных, стабилизация отмечена у 13 (65,0%) пациентов. В группе сравнения с Бевацизумабом объективный ответ наблюдался у 9 (45%) больных, и стабилизация отмечена у 11 (55,0%). Таким образом, у 85.0% пациентов с продолженной терапией блокатором EGFR и 90.0% с полной

сменной терапии был достигнут контроль над опухолью. Различия между сравниваемыми группами не были статистически достоверны.

Нежелательные явления, связанные с химиотерапией, были стандартны для использованных режимов терапии. Наиболее часто отмечались нейтропения 2-3 степени (50%), диарея 2 степени (55%), и стоматит 2-3 степени (20%). Из осложнений, связанных с применением Бевацизумаба в группе сравнения, отмечены повышение артериального давления 2 степени (45%) и носовые кровотечения (10%).

Цетуксимаб-ассоциированная дерматологическая токсичность отмечалась у всех пациентов исследуемой группы на 1-ой линии терапии: угревая сыпь 2-3 степени у 85% (17), сухость кожи 2 степени у 30% (6), панариций 1-2 степени – 30% (6), блефарит 1-2 степени – 10% (2), гипертрихоз – 20% (4). Для второй линии терапии данные показатели составили: угревая сыпь 2-3 степени у 80% (16), сухость кожи 2 степени у 35% (7), панариций 1-2 степени – 35% (7), блефарит 1-2 степени – 15% (3), гипертрихоз – 25% (5). Значимых различий между частотой и выраженностью проявлений дерматологической токсичности в 1-ой и 2-ой линиях продолженной терапии блокаторами EGFR не выявлено.

Медианы ВВП у пациентов с мКРР после 1-ой линии терапии в сравниваемых группах были идентичны и составили  $12,2 \pm 2,6$  и  $12,5 \pm 2,3$  месяцев (рис. 2).

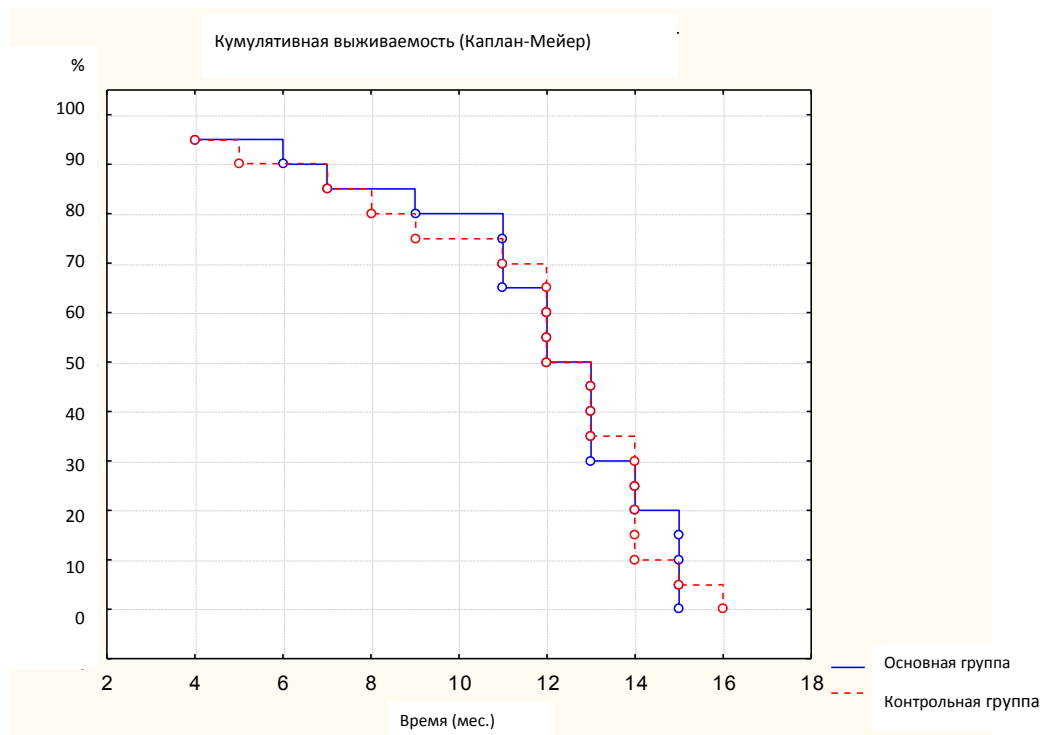


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования после 1 линии лекарственной терапии

Медиана ВБП после 2-й линии терапии (рис. 3) в группе сравнения у пациентов, получавших Бевацизумаб, была несколько выше, чем у пациентов в исследуемой группе и составила  $9.0 \pm 2,7$  мес. в сравнении с  $7.5 \pm 1,2$  месяцами, различия для данного количества пациентов недостоверно ( $p=0.0765$ ).

Однако, при сравнении показателей ОВ у пациентов с продолженной терапией

Цетуксимабом и группы контроля, которым лечение блокатором EGFR после прогрессирования было прекращено (рис. 4), выявлено достоверное увеличение медианы ОВ при продолженной терапии Цетуксимабом:  $29.0 \pm 3.4$  и  $22.0 \pm 3.1$  мес. соответственно,  $p=0.0458$ .

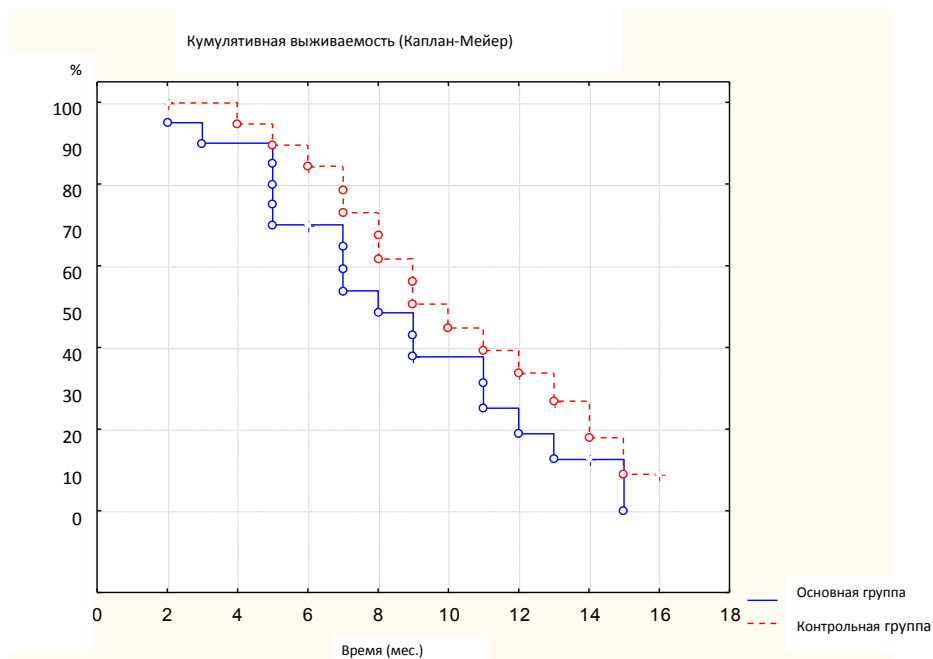


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования после 2 линии лекарственной терапии

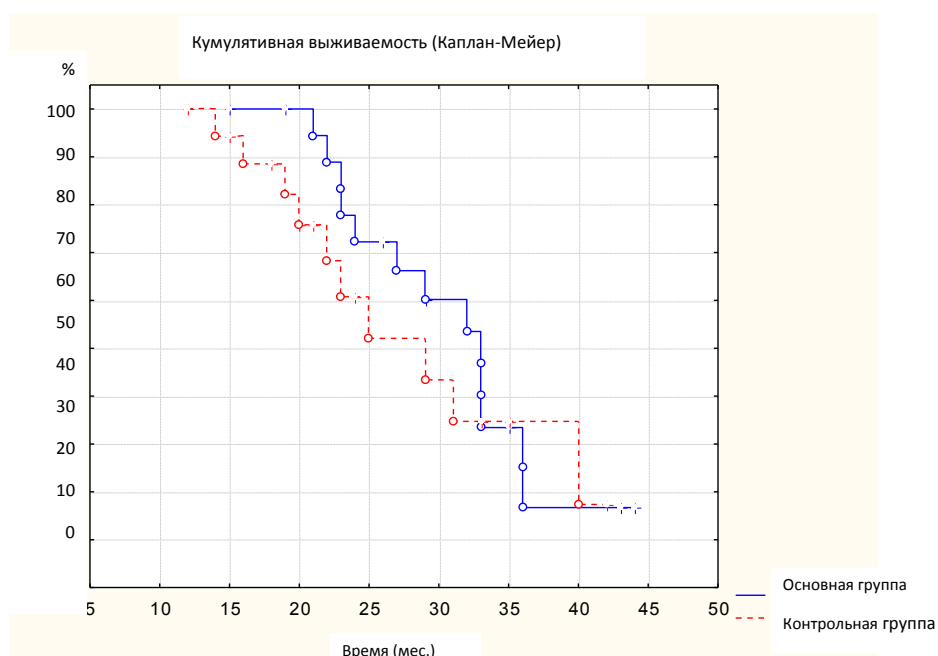


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов МКРР

## Заключение

Проведенный анализ показал, что продолжение во 2-й линии лекарственного лечения мКРР терапии Цетуксимабом в сочетании с комбинацией FOLFIRI при прогрессировании процесса после 1-ой линии противоопухолевой терапии Цетуксимабом в сочетании с химиотерапией по схеме FOLFOX обеспечивает адекватный контроль над опухолью, не сопровождается клинически значимым увеличением специфической для блокаторов EGFR токсичности, но способствует достоверному увеличению общей выживаемости больных мКРР с диким типом RAS.

Подобный подход к лекарственной терапии мКРР, а именно - продолжение анти-EGFR терапии в прежнем режиме со сменой линии химиотерапии - представляется перспективным. Мы полагаем, что при продолженной терапии блокаторами EGFR происходит более полная реализация их терапевтических возможностей, а эффективное применение в последующих линиях терапии других таргетных препаратов, цитостатиков и их комбинаций способствует увеличению продолжительности жизни пациентов при мКРР с диким типом RAS. Таким образом, длительность лечения блокаторами EGFR для данной группы пациентов нуждается в дальнейшем изучении.

## ЛИТЕРАТУРА

- Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В. и др. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области // Пространственно-временная статистика. Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-3. – С. 504-510.
- Водолажский Д.И., Антоненко А.В., Двадненко К.В. и др. Связь мутаций гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов юга России // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 1-1. – С. 65-68.
- Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23. – № 3. – С. 65-71.
- Кит О.И., Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова и др. Опыт применения моноклональных антител - блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака // Фарматека. – 2015. – № 18 (311). – С. 24-28.
- Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – № 12. – P. 2091–2096.
- Cascinu S., Rosati G., Nasti G. et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab) in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab // Eur. J. of Cancer. – 2015. – Vol.51. – sup. S3 S329 (Abstr. Book ECCO-ESMO 2015).

- Ciardello F., Normanno N., Martinelli E. et al. Cetuximab beyond progression in RAS wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): the CAPRI-GOIM randomized phase II study of FOLFOX versus FOLFOX plus cetuximab // Ann. Oncol. – 2015. – Vol. 26 (suppl 4). – P. iv120-iv121.
- Jemal A. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 2. – № 61. – P. 69-90.
- Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T. et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20. – № 6. – P. 985–992.
- Stintzing S., Jung A., Rossius L. et al: Analysis of KRAS/ NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. European Cancer Congress, 2013. – Abstract 17.
- Van Cutsem E., Humblet Y., Gruenberger T. et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with nCRC with no or slight skin reaction on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): preliminary PK and efficacy data of a randomized study // Proc. of ASCO, 2007. – Abstract 237.
- Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1658–1664.
- Vladimirova L., Abramova N., Kit O. Treatment for RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): Continuation of anti-EGFR therapy while switching chemotherapy regimen. 2016 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO). – San Francisco, California, USA, 2016. – Abstract N 744.

Поступила в редакцию 30.11.2016 г.

*O.I. Kit, L.Yu. Vladimirova, N.A. Abramova, A.E. Storozhakova, I.L. Popova, N.M. Tikhonovskaya*

### **Metastatic colorectal cancer mCRC with wild-type RAS: the continuation of anti-EGFR therapy with a change of chemotherapy after disease progression**

Rostov Research Institute of Oncology  
Rostov-on-Don

The efficiency and safety of continuing of EGFR-inhibition while switching the chemotherapy (CT) for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) were analyzed. 20 patients were recruited. The therapy included: the 1<sup>st</sup>-line with FOLFOX-6+Cetuximab until progression, then FOLFIRI+Cetuximab as the 2<sup>nd</sup>-line therapy. Response rate (RR), toxicity, PFS and OS were evaluated. The control group (20 patients) with 1<sup>st</sup>-line with FOLFOX-6+anti-EGFR drug and changing of chemotherapy on irinotecan-containing regimen with Bevacizumab after progression was used for the comparison of RR, PFS, and OS. OS in patients of study group was higher than in historical control: 29.0±3.4vs22.0±3.1 months, p=0.0458. Continued therapy anti-EGFR drugs in mCRC with wild-type RAS while switching chemotherapy deserves further evaluation in additional studies in EGFR-dependent mCRC pts.

Key words: metastatic colorectal cancer (mCRC), anti-EGFR drugs, continued anti-EGFR therapy