ZU_2014_Onko_5.qxd 17.12.2014 15:55 Page 35

Бевацизумаб + FOLFOXIRI в качестве стартовой терапии метастатического колоректального рака

Клиническое исследование TRIBE, F. Loupakis, The NEJM, Initial therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for mCRC, 2014

При метастатическом колоректальном раке (мКРР) в 1-й линии терапии, как правило назначается терапия включающая фторурацил + лейковорин, один из цитотоксических препаратов – либо иринотекан (FOLFIRI), либо оксалиплатин (FOLFOX) и бевацизумаб. Учитывая сопоставимую эффективность, выбор одной из этих схем в качестве стартового лечения осуществляется на основании предпочтений врача и пациента, региональных особенностей и того факта, получал ли больной ранее оксалиплатин в адъювантной терапии.

В рандомизированном исследовании III фазы AVF2107g добавление бевацизумаба к схеме иринотекан, фторурацил, лейковорин обеспечило улучшение частоты объективного ответа, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Аналогичные результаты были получены в похожем исследовании III фазы, в котором бевацизумаб применялся в комбинации с инфузионным фторурацилом и иринотеканом.

Комбинированная терапия триплетом фторурацил + лейковорин, оксалиплатин и иринотекан (FOLFOXIRI), продемонстрировала высокую эффективность в исследованиях II фазы. В клиническом исследовании III фазы, проведенном группой GONO, 12 циклов FOLFOXIRI обеспечили более высокие показатели частоты ответа (ЧО), ВБП и ОВ по сравнению с 12 циклами FOLFIRI.

В исследовании II фазы при использовании FOLFOXIRI в комбинации с бевацизумабом ЧО составила 77%, медиана ВБП – 12,1 мес, медиана ОВ – 30,9 мес. Частота побочных эффектов была такой же, как и в исследовании III фазы, проведенном группой GONO, и превышала соответствующие показатели при лечении по схемам FOLFOX и FOLFIRI. На основании этих результатов было инициировано исследование TRIBE, в котором сравнивали FOLFOXIRI + бевацизумаб и FOLFIRI + бевацизумаб у ранее не леченных пациентов с мКРР.

Рандомизированное открытое исследование III фазы TRIBE (Triplet plus Bevacizumab; Loupakis F. et al., NEJM, 2014), проводилось в 34 клинических центрах Италии. В исследование включали больных нерезектабельным мКРР, которые ранее не получали химиотерапию и биологическую таргетную терапию по поводу метастатического заболевания (предшествующая адъювантная химиотерапия допускалась).

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения до 12 циклов FOLFOXIRI + бевацизумаб (экспериментальная группа) или FOLFOXIRI + бевацизумаб (контрольная группа). Участников стратифицировали по функциональному статусу ECOG (0 vs 1 или 2), клиническому центру и предшествующей адъювантной терапии (назначалась vs не назначалась). Критериями включения также были возраст 18-75 лет; статус ECOG ≤2 (0 у пациентов старше 70 лет), гистологически подтвержденная аденокарцинома толстой или прямой кишки; первое проявление метастатического заболевания, расцененного как нерезектабельное при потенциально излечивающем вмешательстве; адекватная функция костного мозга, печени и почек.

Критерии исключения: адъювантная терапия оксалиплатином, завершенная меньше чем за 12 мес до рецидива; периферическая нейропатия 1 степени и выше по критериям CTCAE; признаки геморагического диатеза или коагулопатии; неконтролированная артериальная гипертензия; клинически значимое кардиоваскулярное событие в последние 6 мес; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, требующие лекарственной терапии; сердечная недостаточность II класса и выше по классификации NYHA; необходимость в полнодозовой антикоагулянтной терапии.

Первичной конечной точкой была ВБП, определенная как время от рандомизации до прогрессирования заболевания по критериям RECIST или смерти от любых причин. Вторичные конечные точки включали ЧО, ОВ, частоту резекции метастазов и частоту побочных эффектов.

Пациенты контрольной группы получали до 12 циклов FOLFIRI + бевацизумаб, включавших 30-минутную инфузию бевацизумаба в дозе 5 мг/кг массы тела, 60-минутную инфузию иринотекана 180 мг/м^2 площади тела, 120-минутную инфузию лейковорина 200 мг/м^2 и фторурацил болюсно 400 мг/м^2. Больным экспериментальной группы назначали до 12 циклов FOLFOXIRI + бевацизумаб, в частности 30-минутную инфузию бевацизумаба 5 мг/кг массы тела, 60-минутную инфузию иринотекана 165 мг/м^2 площади тела, 120-минутную инфузию оксалиплатина 85 мг/кг и одновременную 120-минутную инфузию лейковорина 200 мг/м^2 с последующей 48-часовой инфузией фторурацила в суммарной дозе 3200 мг/м^2. В обеих группах циклы повторяли каждые 14 дней.

Затем пациентам обеих групп назначали поддерживающее лечение фторурацилом и бевацизумабом до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отзыва информированного согласия.

Опухоль оценивали с помощью томографии каждые 8 нед до появления признаков прогрессирования. В начале каждого цикла фиксировали медицинский анамнез, функциональный статус ECOG, результаты физикального обследования и побочные эффекты.

Для оценки мутационного статуса генов KRAS и BRAF из архивных образцов ткани первичной опухоли или метастазов извлекали ДНК. Кодоны 12, 13 и 51 гена KRAS и кодон 600 гена BRAF анализировали в центральной лаборатории методом пиросеквенирования.

С июля 2008 по май 2011 года в исследование включили 508 пациентов, из которых 256 были рандомизированы в контрольную группу и 252 – в экспериментальную. По исходным демографическим и клиническим характеристикам группы были сопоставимы, за исключением несколько большего количества больных с первичной опухолью в правом отделе толстой кишки в контрольной группе (34,9% vs 23,8% в экспериментальной группе; p=0,02). В целом 89,8% участников имели статус ECOG 0, у 79,5% были синхронные метастазы, у 32,7% – нерезектабельная первичная опухоль; предшествующую адъювантную терапию получали 12,6% больных. Из всех включенных пациентов множественное метастатическое поражение было определено у 79,3%; у 20,7% присутствовали только метастазы в печени. Статус KRAS был определен у 407 больных (80,1%), статус BRAF – у 406 (79,9%), при этом мутации этих генов обнаружены в 39,4 и 5,5% случаев соответственно.

Среднее количество циклов, назначенных из расчета на 1 пациента в качестве индукционной терапии, составило 12 (от 1 до 25) в экспериментальной группе и 11 (от 1 до 21) в контрольной. В экспериментальной группе было больше отсроченных циклов (16,4 vs 6,1%; p<0,001) и циклов со сниженными дозами (21,4 vs 8,2%; p<0,001) (снижение дозы бевацизумаба не допускалось). Больных,

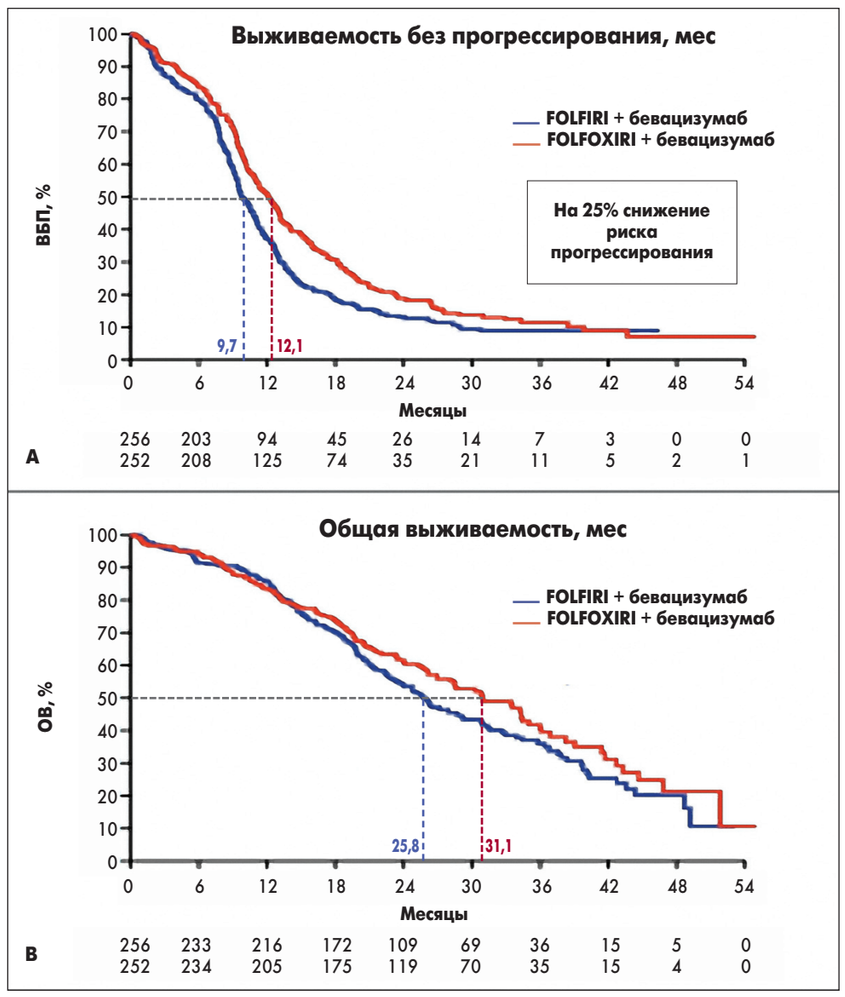

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) в исследовании TRIBE

Таблица. Эффективность терапии в исследовании TRIBE

Показатель	FOLFIRI + бевацизумаб (n=256)	FOLFOXIRI + бевацизумаб (n=252)	Относительный риск (95% ДИ)	p
Выживаемость без прогрессирования				
Прогрессирование – количество пациентов, %	226 (88,3)	213 (84,5)	0,75 (0,62-0,90)	0,003
Выживаемость без прогрессирования, мес – медиана (95% ДИ)	9,7 (9,3-10,9)	12,1 (10,9-13,2)		
Ответ, n (%)				
Полный ответ	8 (3,1)	12 (4,8)		
Частичный ответ	128 (50,0)	152 (60,3)		
Стабилизация	82 (32,0)	62 (24,6)		
Прогрессирование	27 (10,6)	16 (6,3)		
Ответ не оценивался	11 (4,3)	10 (4,0)		
Общая частота ответа				
n, %	136 (53,1)	164 (65,1)	1,64 (1,15-2,35)	0,006
95% ДИ	46,8-59,3	58,8-70,9		
Общая выживаемость				
Летальные исходы, n (%)	155 (60,5)	131 (52,0)	0,79 (0,63-1,00)	0,054
Общая выживаемость, мес – медиана (95% ДИ)	25,8 (22,7-30,8)	31,0 (26,9-35,1)		

Продолжение на стр. 36.

ZU_2014_Onko_5.qxd 17.12.2014 15:55 Page 36

Бевацизумаб + FOLFOXIRI в качестве стартовой терапии метастатического колоректального рака

Клиническое исследование TRIBE, F. Loupakis, The NEJM, Initial therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for mCRC, 2014

Продолжение. Начало на стр. 35.

завершивших лечение досрочно вследствие прогрессирования заболевания, было больше в контрольной группе (20,1 vs 12,8%; p=0,03).

Средняя продолжительность наблюдения составила 32,2 мес (от 24,7 до 40,6 мес). Медиана ВБП составила 12,1 мес в группе FOLFOXIRI + бевацизумаб и 9,7 мес в группе FOLFOX + бевацизумаб, что соответствует снижению риска прогрессирования на 25% в экспериментальной группе (относительный риск – ОР – 0,75%; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,62-0,90; p=0,003) (рис. 1А). Одномерный анализ показал, что прогностическими факторами, неблагоприятно влияющими на ВБП, были первичная опухоль в правом отделе толстой кишки; синхронные метастазы; распространение заболевания за пределы печени; высокий индекс Kohne (основан на функциональном статусе, содержании в крови лейкоцитов и щелочной фосфатазы, количестве метастатических очагов) и мутация BRAF. В более детальном анализе, учитывавшем эти факторы, относительный риск прогрессирования, ассоциированный с FOLFOXIRI + бевацизумаб, составил 0,75 (95% ДИ 0,62-0,92; p=0,006). Преимущество этой комбинации в отношении ВБП было однородным во всех подгруппах пациентов, стратифицированных по клиническим и молекулярным характеристикам, за исключением больных, ранее получавших адъювантную химиотерапию (рис. 2).

Частота ответа составила 53,1% в контрольной группе и 65,1% – в экспериментальной (отношение рисков 1,64; 95% ДИ 1,15-2,35; p=0,006) (табл.). По частоте резекции метастазов R0 (отсутствие макро- и микроскопической резидуальной опухоли) группы существенно не отличались (12% в контрольной группе vs 15% в экспериментальной группе; p=0,33).

Медиана ОВ в группе FOLFOXIRI + бевацизумаб составила 31,0 мес и 25,8 мес в контрольной, что соответствует относительному риску смерти 0,79 (95% ДИ 0,63-1,0; p=0,054). В поисковом анализе, учитывавшем прогностические факторы, снижение риска смерти в группе FOLFOXIRI + бевацизумаб было статистически значимым (ОР 0,72; 95% ДИ 0,56-0,94; p=0,01) (рис. 1Б).

Частота таких побочных эффектов 3-4 степени, как нейтропения, диарея, стоматит и периферическая нейропатия, была значительно выше в экспериментальной группе. В то же время по частоте побочных реакций, ассоциированных с бевацизумабом, группы не различались. Частота тяжелых неблагоприятных событий была одинаковой в обеих группах (19,7% в контрольной группе и 20,4% – в экспериментальной; p=0,91).

Вторая линия терапии была назначена 166 пациентам экспериментальной группы и 173 больным контрольной группы. Поддерживающее лечение бевацизумабом получали 31 и 30% пациентов, анти-EGFR моноклональные антитела в качестве 2-й или 3-й линии – 33 и 29% больных соответственно.

Таким образом, в исследовании TRIBE было установлено, что у пациентов с мКРР комбинация FOLFOXIRI + бевацизумаб позволяет значительно улучшить ВБП по сравнению с применением комбинации FOLFOX + бевацизумаб – в среднем этот показатель увеличивался на 2,4 мес. Кроме того, в экспериментальной группе зафиксировано повышение частоты ответа на 12% в абсолютном выражении, а также улучшение медианы ОВ (хотя и не достигшее статистической значимости) на 5,2 мес – с 25,8 до 31 мес. Интенсификация терапии (т.е. использование FOLFOXIRI вместо FOLFIRI) ожидаемо ассоциировалась с повышением нейротоксичности и нейтропении, однако по частоте фебрильной нейтропении, тяжелых побочных эффектов и случаев смерти, обусловленных лечением, группы не различались. Следует подчеркнуть, что частота побочных реакций, связанных с терапией бевацизумабом, была такой же, как и в предыдущих исследованиях, и не различалась между группами, т.е. интенсификация химиотерапии не влияет на профиль безопасности этого антиангиогенного препарата.

По мнению авторов исследования, получение пользы от интенсификации лечения стало возможным благодаря строгим критериям отбора участников; в частности, исключались пациенты старше 75 лет и больные с функциональным статусом ECOG >2. Анализ подгрупп не выявил связи между более высокой эффективностью FOLFOXIRI + бевацизумаб и исходными характеристиками пациентов, за исключением предшествующей адъювантной терапии. Так, у больных, уже получавших адъювантную химиотерапию (в 64% случаев она включала оксалиплатин), польза от интенсификации терапии не наблюдалась. Следовательно, такие пациенты не являются идеальными кандидатами на назначение более интенсивной индукционной терапии.

В заключение необходимо отметить, что в руководствах Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN, 2014) и Европейского общества клинической онкологии (ESMO, 2014) бевацизумаб в комбинации с химиотерапией (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI) рекомендуется в качестве 1-й линии лечения метастатического колоректального рака (рис. 3, 4). **В европейском руководстве, в частности, указывается, что FOLFOXIRI + бевацизумаб на сегодня является комбинацией, позволяющей достичь наиболее высоких показателей выживаемости таких больных.**

Подготовил ***Алексей Терещенко***

Подгруппа	К-во пациентов	Относительный риск (95% ДИ)		p
Статус ECOG				
1	456		0,79	
2	52		0,53	
Первичная опухоль				0,29
Восходящий отдел толстой кишки	149		0,66	
Левый отдел толстой кишки или прямая кишка	330		0,82	
Предшествующая адъювантная терапия				0,04
Нет	444		0,70	
Да	64		1,30	
Метастазы				0,36
Синхронные	404		0,73	
Метахронные	104		0,92	
Метастазы только в печени				0,29
Нет	402		0,74	
Да	105		0,95	
Операция на первичной опухоли				1,0
Нет	166		0,77	
Да	341		0,77	
Индекс Kohne				0,82
Высокий	47		0,83	
Средний	224		0,72	
Низкий	213		0,81	
Ген KRAS				0,97
Немутированный («дикий»)	193		0,83	
Мутированный	200		0,84	
Ген BRAF				0,32
Немутированный («дикий»)	365		0,83	
Мутированный	28		0,55	

0.5 1.0 1.5 2.0

FOLFOXIRI + бевацизумаб лучше FOLFOX + бевацизумаб лучше

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в подгруппах пациентов

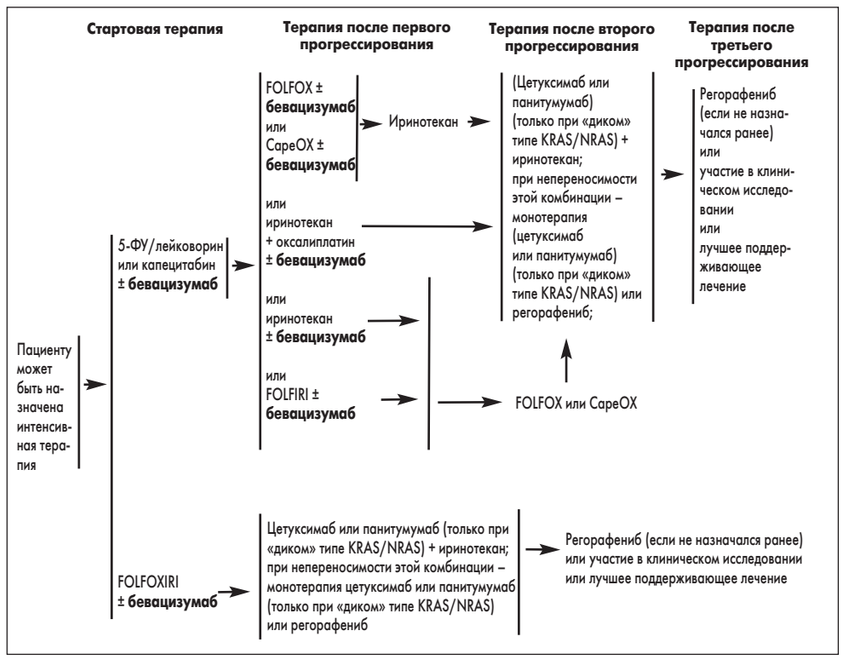

Рис. 3. Избранные рекомендации NCCN ver. 2.2015 по лечению мКРР

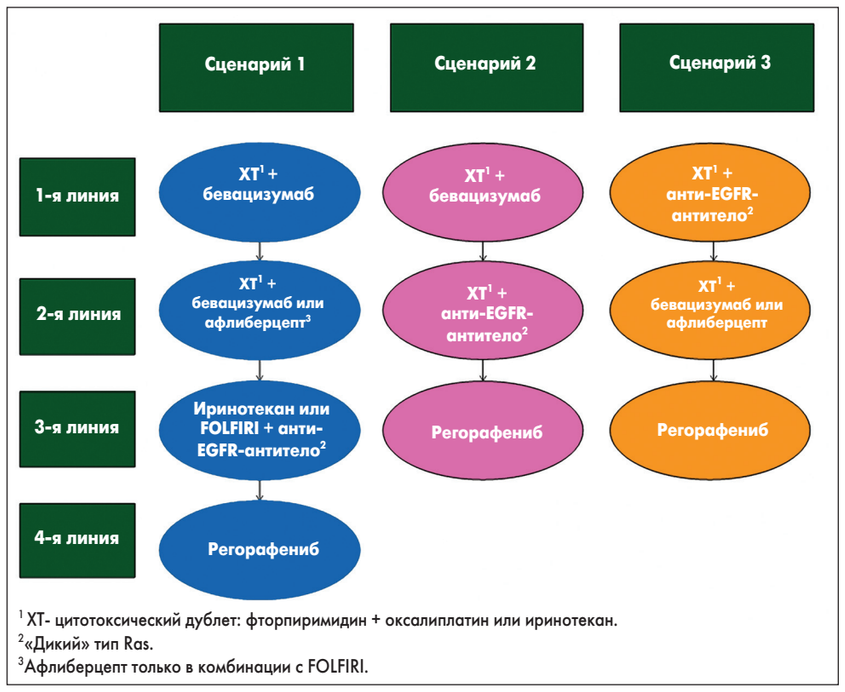

Рис. 4. Избранные рекомендации ESMO по лечению мКРР