

R. Wong
 D. Cunningham
 Y. Barbachano
 C. Saffery
 J. Valle
 T. Hickish
 S. Mudan
 G. Brown
 A. Khan
 A. Wotherspoon
 A.S. Strimpakos
 J. Thomas
 S. Compton
 Y.J. Chua
 I. Chau

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ САРОХ/БЕВАЦИЗУМАБ У НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ*

Royal Marsden Hospital NHS
 Foundation Trust, Sutton

The Christie NHS Foundation
 Trust, Manchester

Royal Bournemouth and Poole
 Hospital, Dorset

Royal Marsden Hospital NHS
 Foundation Trust, London, UK

Ключевые слова: колоректальный
 рак, метастазы в печени,
 бевацизумаб, капецитабин,
 оксалиплатин.

В настоящее время в лечении пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в печени все более широко применяется хирургический метод. В 2004 г. опубликованы нерандомизированные данные, согласно которым 5-летняя общая выживаемость (ОВ) после резекции метастазов в печень (МП) КРР достигает 30–40% [1]. На основании данных многоцентрового исследования EORTC 40983 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) о 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов, прооперированных по поводу МП КРР, рекомендована предоперационная химиотерапия (ХТ) в режиме FOLFOX (оксалиплатин + флуороурацил (ФУ) + кальций фолинат (КФ)) [2]. При проведении паллиативной ХТ (с использованием оксалиплатин- или иринотекансодержащих схем) у пациентов с нерезектабельными МП КРР прогноз значительно хуже: 5-летняя выживаемость < 10% [3]. Накапливаются данные, согласно которым у пациентов с первоначально нерезектабельными МП КРР предварительное применение ХТ позволяет провести хирургическое лечение. В частности, показано, что оксалиплатинсодержащая ХТ позволила достичь резектабельности у 13% пациентов с МП, не подлежавших ранее оперативному вмешательству. 5-летняя ОВ прооперированных пациентов — 33–42%,

Резюме. Проанализированы результаты многоцентрового исследования II фазы, в котором показана эффективность и безопасность комбинации режима САРОХ с бевацизумабом при неoadьювантной терапии не подлежащих хирургическому лечению пациентов с метастазами колоректального рака в печени: резектабельность последних была достигнута в 44% случаев, 12-месячная выживаемость: общая — 96%, безрецидивная — 50%.

10-летняя — 27%. Более того, у 15% пациентов в течение 10 лет не наблюдали прогрессирования болезни [4–6].

Повышение резектабельности МП КРР коррелирует с уровнем объективного ответа (ОО) на неoadьювантную ХТ [7], что подтверждено в исследованиях с использованием режимов FOLFOXIRI, FOLFOX или FOLFIRI с добавлением к двум последним цитуксимаба у пациентов, опухоли которых не имели мутаций в гене *Kras* [8–10]. Сочетание ФУ-оксалиплатинсодержащих режимов с бевацизумабом не сопровождалось статистически существенным повышением ОО и резектабельности МП КРР, согласно данным [11, 12].

В то же время известны результаты многоцентровых исследований, продемонстрировавших повышение эффективности 1-й линии лечения метастатического КРР при сочетании бевацизумаба с капецитабинсодержащими режимами САРОХ, САПИРИ, ХЕЛИРИ. [13, 14].

В Англии проводится многоцентровое исследование II фазы (EudraCT 2005-004505-29, NCT00450346), в котором оценивают эффективность и безопасность включения бевацизумаба в предоперационную ХТ (режим САРОХ) пациентов с МП КРР, ко-

*Адаптированный перевод статьи Wong R., Cunningham D., Barbachano Y., et al. «A multi-centre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection» (Annals of Oncology Advance Access published February 1, 2011), предоставленной компанией «Рош» в Украине, подготовлен С.Д. Шербаном (ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины).

торым первично не было показано хирургическое лечение. Исследование одобрено South West Research Ethics Committee (MREC ref. 05/MRE 06/68), информированное согласие дано всеми пациентами. В течение 2006–2009 гг. в исследования включены 46 пациентов (мужчин — 29, женщин — 17) в возрасте 29–78 лет (средний возраст 63 года) с гистологически подтвержденным КРР (аденокарциномой), не получавших ХТ по поводу МП КРР. Критериями включения в исследование были: отсутствие внепеченочных метастазов (клинико-лабораторные данные, результаты КТ; ПЭТ); клиническое состояние (WHO performance status) 0–2; показатели крови — лейкоциты $> 3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$; биохимические показатели крови, характеризующие функции печени и почек, в пределах нормы. Отрицательные прогностические факторы: более 4 МП, диаметр МП > 5 см, локализация и распространенность метастазов, исключающие оперативное вмешательство в связи с опасностью тяжелых интраоперационных и послеоперационных осложнений, невозможностью сохранения кровоснабжения печени и восстановления ее функции [15].

До начала исследования всем пациентам была проведена КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза; МРТ с контрастным усилением (Tesla, Primovist); определение уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА); 42 (91%) пациентам проведена ПЭТ.

Как ограничено (потенциально) резектабельные были оценены МП (первичные, синхронные) у 15 пациентов и метастатические МП у 1 пациента. Нерезектабельными признаны синхронные первичные МП у 26 и метастатические первичные МП у 4.

Неoadъювантную ХТ проводили в режиме CAPOX + бевацизумаб (оксалиплатин $130 \text{ мг}/\text{м}^2$, бевацизумаб $7,5 \text{ мг}/\text{кг}$ в 1-й день в/в каждые 3 нед; капецитабин $1700 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{день}$ *per os* с 1-го по 14-й день. Токсичность оценивали согласно критериям NCI–CTCAE, версия 3.

Оперативность МП оценивали после каждых 4 циклов ХТ (12 нед) с помощью КТ и МРТ. При сохранении неоперабельных (ограничено операбельных) МП и отсутствии прогрессирования заболевания проводили следующие 4 цикла ХТ.

Оперативное вмешательство планировали проводить через 8 нед после получения последней дозы бевацизумаба (6 нед после последней дозы капецитабина). Пациентам с первичной опухолью *in situ* проводили синхронную или поэтапную резекцию первичной опухоли и МП. После операции проводили адъювантную ХТ в режиме CAPOX + бевацизумаб, аналогичном описанном выше, в течение 12 нед.

Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты и степени ОО (с помощью МРТ). В дальнейшем анализировали ОВ и БРВ методом Kaplan Meier.

ОО на предоперационную ХТ CAPOX + бевацизумаб был достигнут у 35 пациентов (78%; 95% ДИ 63–83%). Радиологически полный ответ (ПО) зафиксирован у 4 (9%), частичный ответ (ЧО) — у 31 (69%), стабилизация — у 7 (16%), прогрессирование заболевания — у 3 (7%) пациентов.

ПО был достигнут у 4 из 15 пациентов с потенциально резектабельными МП. Во всех случаях ПО пациенты получали капецитабин и во время химиолучевого лечения по поводу первичной опухоли; у 3 пациентов было проведено радикальное удаление последней, у 1 — достигнута полная радиологическая регрессия. В соответствии со стратегией исследования пациентам с ПО резекцию печени не проводили. У 3 из них состояние полной регрессии МП сохраняется в течение 20, 18 и 18 мес; у одного спустя 23 мес обнаружен единичный МП. Этому пациенту дважды проведена черескожная радиочастотная абляция (РФА) с полной регрессией рецидивного метастаза.

Из оставшегося 41 пациента хирургическое лечение (резекция печени) проведено у 18 (44%): в 10 из 15 (67%) случаев потенциально резектабельных МП и в 8 из 30 (27%) случаев технически нерезектабельных МП. Следует отметить, что в подгруппе нерезектабельных МП после проведения предоперационной ХТ оперативное вмешательство стало возможным (по данным МРТ) у 12 пациентов, однако у 2 из них МП не были выявлены при лапаротомии, у 1 — была полная непереносимость анестезии, 1 — не подлежал хирургическому лечению по причинам, не связанным с КРР.

При сроке наблюдения 12,5 мес 6- и 12-месячная БРВ составила соответственно 73% (95% ДИ 58–84%) и 50% (95% ДИ 34–64%); 6- и 12-месячная ОВ — 96% (95% ДИ 83–99%) и 86% (95% ДИ 70–94%).

Среднее число циклов предоперационных ХТ — 8. Резектабельности МП удавалось достичь в среднем после 4 циклов CAPOX + бевацизумаб (3–9 циклов). У 6 из 18 прооперированных пациентов в связи с неприемлемой токсичностью потребовалось снижение доз химиопрепаратов: у 2 — капецитабина, у 2 — оксалиплатина, у 2 — обоих названных препаратов. Медиана времени от получения последней дозы бевацизумаба до операции составила 10,8 нед (от 7,3 до 26,7 нед).

Наиболее частыми проявлениями токсических эффектов были: для капецитабина и оксалиплатина (токсичность 3 ст.) — астения (11), диарея (8), периферическая полинейропатия (5), ладонно-подошвенный синдром (4), нейтропения (4), инфекционные осложнения (4); для бевацизумаба — перфорации 12-перстной кишки 3 ст. (1), гипертензия 3 ст. (2), венозная тромбоэмболия 3 и 4 ст. (по 2 случая). Послеоперационные осложнения наблюдали у 2 пациентов: недостаточность анастомоза (1) и замедление заживления ран 1–2 ст. (2). У 1 пациента развился перикардит (2 ст.). У 1 пациента в связи с персистирующей тромбоцитопенией потребовалась постоперационная трансфузия тромбоцитарной массы. Постоперационные осложнения 3–4 ст. отсутствовали.

Настоящее исследование является первым многоцентровым проспективным испытанием бевацизумаба в комбинации с режимом CAPOX в 1-й линии предоперационного лечения пациентов с нерезектабельными (или ограниченно резектабельными) МП КРР. Показана эффективность такой комбинированной ХТ при приемлемом уровне токсических эффектов и послеоперационных осложнений. Неoadъювантное применение

режима FOLFOX (без МкАТ) обеспечивало 38% резектабельности МП КРР [15], в исследовании II фазы CELIM при неoadъювантном использовании цетуксимаба была достигнута резектабельность в 46% [16], в настоящем исследовании (BOXER) в 44% случаев.

Чрезвычайно важным является вопрос о прогностических показателях при использовании разных схем предоперационной ХТ у пациентов с МП КРР. Учитывая, что установленный с помощью КТ уровень ОО МП коррелирует с показателями ОВ и БРВ, в качестве одного из таких показателей в будущих клинических исследованиях могут быть использованы данные КТ и МРТ [17–19]. Из биологических маркеров заслуживают внимания G-белок Kras (мутантный или дикий тип) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [20]. В частности, показано, что цетуксимаб не эффективен в отношении опухолей с мутантным Kras. Прогностические маркеры для бевацизумаба до сих пор не установлены, хотя есть данные о пользе его применения при опухолях, как с мутантным, так и диким типом Kras [21]. Авторы исследования планируют детальный анализ указанных выше маркеров в материалах от пациентов с МП КРР, в лечении которых применяли режим CAPOX с или без бевацизумаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; **240**: 438–47.
2. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **371**: 1007–16.
3. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5721–7.
4. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; **240**: 644–57.
5. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1829–35.
6. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; **249**: 420–5.
7. 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**: 1311–9.
8. 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.
9. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1408–17.
10. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 663–71.

11. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2013–9.

12. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009; **101**: 1033–8.

13. Schmiegel WH, Remacher Schick A, Freier W, et al. Comparable safety and response rate with bevacizumab in combination with capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) versus capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) in advanced CRC (mCRC): A randomized phase II study of the AIO GI tumor study group. *ASCO Meet Abstr* 2007; **25**: 4034.

14. Beslia S, Banin M, Lungic S, et al. Updated phase II study results of capecitabine (X)+irinotecan (I)+bevacizumab (A) as first line therapy for metastatic colorectal cancer (MCRC). *ASCO Meet Abstr* 2009; **27**: 15064.

15. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; **10**: 663–9.

16. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 38–47.

17. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1635–41.

18. Blazer DG III, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5344–51.

19. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009; **302**: 2338–44.

20. Wong R, Cunningham D. Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5668–70.

21. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009; **14**: 22–8.

A MULTICENTRE STUDY OF CAPECITABINE, OXALIPLATIN PLUS BEVACIZUMAB AS PERIOPERATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH POOR-RISK COLORECTAL LIVER-ONLY METASTASES NOT SELECTED FOR UPFRONT RESECTION

Summary. *The results of multicentre study of II phase are analyzed. The efficacy and safety of combined regimen CAPOX + bevacizumab in adjuvant therapy of patients not selected for upfront resection and with colorectal cancer metastasis in liver is demonstrated. The respectability was achieved in 44% of cases, 12-month survival, overall, survival 96%, without relapse 50%.*

Key Words: bevacizumab, capecitabine, colorectal cancer, liver metastases, oxaliplatin

Адрес для переписки:

ООО «Рош Украина»
01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19-21