

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-53-63

**Цитирование:** Федянин М.Ю., Владимирова Л.Ю., Чубенко В.А., Загорская Л.А., Беляева А.В. и др. Оценка токсичности и эффективности терапии комбинацией FOLFIRI и афлиберцепта при метастатическом раке толстой кишки в РФ: первые результаты многоцентрового ретроспективного исследования. Злокачественные опухоли. 2019;9(2):53–63

## ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ FOLFIRI И АФЛИБЕРЦЕПТА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ В РФ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

М.Ю. Федянин<sup>1</sup>, Л.Ю. Владимирова<sup>3</sup>, В.А. Чубенко<sup>2</sup>, Л.А. Загорская<sup>2</sup>, А.В. Беляева<sup>2</sup>, Л.В. Болотина<sup>4</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>2</sup>, О.Л. Фахрутдинова<sup>2</sup>, С.А. Белухин<sup>2</sup>, А.С. Жабина<sup>2</sup>, Л.В. Халикова<sup>2</sup>, В.М. Моисеенко<sup>2</sup>, А.А. Мещеряков<sup>1</sup>, Е.В. Артамонова<sup>1</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, А.И. Хасанова<sup>5</sup>, А.В. Белоногов<sup>6</sup>, Х.С. Мусаева<sup>7</sup>, О.Ю. Новикова<sup>8</sup>, И.Ю. Страдаева<sup>9</sup>, И.Л. Попова<sup>10</sup>, Г.З. Мухаметшина<sup>5</sup>, Р.В. Орлова<sup>10,21</sup>, С.П. Эрдниев<sup>10</sup>, А.К. Иванова<sup>10</sup>, А.В. Андросова<sup>10</sup>, П.С. Феоктистова<sup>12</sup>, Е.С. Кузьмина<sup>13</sup>, Е.В. Карабина<sup>13</sup>, О.В. Некрасова<sup>14</sup>, В.М. Шерстнев<sup>15</sup>, А.А. Мищенко<sup>16</sup>, Л.А. Мукова<sup>17</sup>, Б.Х. Кертиев<sup>17</sup>, Г.И. Косарь<sup>18</sup>, С.Н. Осодоева<sup>19</sup>, А.И. Кац<sup>20</sup>, Р.Р. Малина<sup>20</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, С.А. Тюлядин<sup>1</sup>

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
2. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия
3. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
4. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
5. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия
6. Клиника МЕДСИ, Москва, Россия
7. ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Чеченская республика, Грозный, Россия
8. ГУЗ Краевой клинический центр онкологии, Хабаровский край, Хабаровск, Россия
9. ГБУЗ МО «Московский Областной Онкологический Диспансер», Балашиха, Россия
10. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия
11. БУ «Нижевартовский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия
12. ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард, Россия
13. ГУЗ «Тульский областной онкодиспансер», Тула, Россия
14. ГАУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город», Тюмень, Россия
15. ГБУЗ «Онкологический диспансер № 5 Департамента Здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
16. ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия
17. ГБУЗ «Онкологический диспансер» МЗ КБР, Нальчик, Россия
18. ГБУ Ростовской области «Онкодиспансер», Волгодонск, Россия
19. ГБУЗ «Бурятский Республиканский клинический онкологический диспансер», Улан-Удэ, Россия
20. ОГБУЗ «Онкологический диспансер», Биробиджан, Россия
21. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

### Резюме:

**Цель исследования.** Оценить частоту развития и тяжесть нежелательных явлений; изучить клинические факторы, ассоциированные с развитием негематологической токсичности 3–4 степени; оценить непосредственную эффективность выживаемость без прогрессирования при применении комбинации FOLFIRI с афлиберцептом в РФ.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное многоцентровое исследование. Собраны данные 20 клиник 15 регионов РФ. Статистическая гипотеза отсутствовала. В качестве основного критерия эффективности рассматривалась выживаемость без прогрессирования. Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

**Результаты.** Режим FOLFIRI афлиберцепт был назначен у 264 пациентов. Среднее число составило 6 (от 1 до 29). В связи с токсичностью доза афлиберцепта в процессе терапии была редуцирована у 10,1% пациентов, задержали очередное введение афлиберцепта — у 11,4%; отсрочка и редуцирование доз химиопрепаратов в режиме FOLFIRI описана у 20,1%. Частота объективных эффектов составила 20,3%. Во второй линии терапии медиана выживаемости без прогресси-



явлений 3–4 степени между сравниваемыми исследованиями значимо не различалась: 18% против 21,4% соответственно. Несколько реже встречались астения 3–4 степени (13,6% против 16,9%), диарея 3–4 степени (15,3% против 19,3%), стоматит 3–4 степени (10,7% против 13,7%). Однако частота артериальной гипертензии 3–4 степени была выше в наблюдательном исследовании (24,1% против 19,3%) [2]. В данной работе включены центры, принимающие участие в клинических исследованиях, следовательно, и пациенты, включенные в данную работу, не полностью отражают действительную клиническую практику врача-онколога.

Нами было инициировано многоцентровое ретроспективное исследование по оценке переносимости и эффективности афлиберцепта у больных метастатическим раком толстой кишки в РФ.

## Материалы и методы

Дизайн исследования — ретроспективное многоцентровое исследование по оценке токсичности применения афлиберцепта в комбинации с режимом химиотерапии FOLFIRI в реальной клинической практике в РФ.

- Собраны данные 20 клиник из 15 регионов (рисунок 1).
- Статистическая гипотеза отсутствует.

Задачи исследования:

- оценить частоту развития и тяжесть нежелательных явлений при применении комбинации FOLFIRI с афлиберцептом;
- изучить клинические факторы, ассоциированные с развитием негематологической токсичности 3–4 степени;
- оценить непосредственную эффективность и выживаемость без прогрессирования при применении комбинации FOLFIRI с афлиберцептом.

## Статистический анализ

В качестве основного критерия эффективности рассматривалась выживаемость без прогрессирования, рассчитывавшаяся с момента начала терапии с включением афлиберцепта до даты прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не имел прогрессирования заболевания или не умер, рассматривались как цензурированные события. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана-Майера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранк теста, теста Breslow-Wilcoxon, Tarone-Ware или с помощью Cox анализа, в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Многофакторный анализ проводился с помощью пошагового регрессионного анализа Cox в случае изучения выживаемости, или биномиального регрессионного анализа, если речь шла об определенном событии. Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

## Результаты

### Характеристика пациентов и терапии

Собраны данные 278 больных метастатическим раком толстой кишки, которым проводилась терапия с включением афлиберцепта. С режимом FOLFIRI афлиберцепт был назначен у 264 пациентов (95%). Характеристика пациентов, соответствующая критериям включения (n=264), представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, популяция больных, получающих афлиберцепт, полностью отражает типичные характеристики пациентов во второй и последующих линиях терапии в РФ: 47% больных с мутацией в генах RAS, 97% больных с ECOG 0–1, среднее число органов, поражённых метастазами — 2. Выявлено, что существенной части пациентов в РФ комбинация FOLFIRI и афлиберцепта назначалась во второй линии терапии (68,9%). Тем не менее, 30,2% пациентам афлиберцепт назначался в третьей и последующих линиях лечения, двум пациентам — в первой линии.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Фактор		n	%
Возраст, среднее (мин-макс, σ)		58 (23–77, 9.1)	
Пол	женский	136	51,5%
Статус генов RAS	wtRAS	98	37,1%
	mRAS	124	47%
	mBRAF	1	0,4%
	не исследовался	41	15,5%
T	2	13	4,9%
	3	95	36%
	4	101	38,3%
	Нет данных	55	20,8%
N	0	52	19,7%
	1	74	28%
	2	68	25,8%
	Нет данных	70	26,5%
M	0	77	29,2%
	1	182	68,9%
	Нет данных	5	1,9%
ECOG	0	99	38,1%
	1	154	59,2%
	2	6	2,3%
	Нет данных	1	0,4%
Количество предшествующих линий терапии (среднее, мин-макс.)		1,4 (0-5)	
Афлиберцепт назначен в	1 линии	2	0,8%
	2 линии	182	68,9%
	3–5 линии	80	30,3%
Метастазы в печени		201	76,1%
Метастазы в легкие		110	41,7%
Метастазы в кости		13	5%
Число органов, поражённых метастазами (среднее, мин-макс.)		2 (0-6)	

## Собственные исследования

**Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от характера сопутствующей патологии**

Фактор	n	%
Сопутствующая патология	184	69,7%
Ишемическая болезнь сердца	96	36,4%
Артериальная гипертензия	125	47,3%
Нарушения ритма сердца	13	4,9%
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	12	4,5%
Хроническая сердечная недостаточность	32	12,1%
Кардиомиопатия	7	2,7%
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	4	1,5%
Сахарный диабет	24	9,1%
Гастрит, дуоденит/язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки	55	20,9%
Хронический панкреатит	9	3,4%
Желчнокаменная болезнь	10	3,8%
Хронический вирусный гепатит В или С	6	2,3%
Патология почек	23	8,7%
Хроническая обструктивная болезнь легких	21	8%
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	15	5,7%
Тромбоз глубоких вен/ТЭЛА в анамнезе	8	3%

Нами оценено наличие сопутствующей патологии и терапии в исследуемой популяции больных (табл. 2, 3). У большинства пациентов в истории болезни фигурировала та или иная сопутствующая патология. Чаще всего описывалось наличие ишемической болезни сердца (69,7%), артериальной гипертензии (47,3%), заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (20,9%). Ряду пациентов онкологи назначали афлиберцепт, несмотря на наличие инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и/или ТЭЛА в анамнезе.

Практически 41% больных по поводу сопутствующей патологии получали сопроводительную терапию. Чаще всего это были препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему: ингибиторы АПФ или ингибиторы рецептора к ангиотензину (21,2%), β-блокаторы (12,9%) или блокаторы кальциевых каналов (7,6%) (табл. 3). Семь пациентов на момент начала терапии афлиберцептом получали низкомолекулярные гепарины.

**Таблица 4. Причины прекращения терапии афлиберцептом в сравнении с результатами исследования VELOUR**

Причины отмены афлиберцепта	Настоящее исследование N (%)	VELOUR (%)
Прогрессирование	131 (49,6%)	49,8%
Нежелательные явления	32 (12,1%)	26,6%
Отсутствие препарата	4 (1,5%)	–
Продолжает терапию	68 (25,8%)	23,1%
Завершение запланированного объема терапии	29 (11%)	–

**Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от характера сопутствующей терапии**

Фактор	n	%
Сопутствующая терапия	109	41,3%
Ингибиторы АПФ/АР	56	21,2%
β-блокаторы	34	12,9%
Блокаторы Са каналов	20	7,6%
Низкомолекулярные гепарины	7	2,7%
Нестероидные противовоспалительные средства	3	1,1%
Метформин	10	3,8%
Дезагреганты	16	6,1%
Диуретики	7	2,7%
Ингибиторы протонной помпы	13	4,9%
Статины	4	1,5%

Среднее число курсов FOLFIRI с афлиберцептом составило 6 (от 1 до 29), как и в исследовании VELOUR. Данные по дозам и срокам введения препаратов удалось собрать у 150 пациентов (56,8%). В связи с токсичностью доза афлиберцепта в процессе терапии была редуцирована у 10,1% пациентов, очередное введение афлиберцепта задержано у 11,4%; отсрочка и редукция доз химиопрепаратов в режиме FOLFIRI описана у 20,1%.

Основной причиной прекращения терапии в нашем исследовании явилось прогрессирование болезни (49,6%). Следует подчеркнуть низкий процент прекращения терапии в связи с нежелательными явлениями — 12,1%, что более чем в 2 раза ниже в сравнении с исследованием VELOUR. Только у 6 пациентов (2,1%) афлиберцепт был полностью отменен в связи с токсичностью, и была продолжена только химиотерапия.

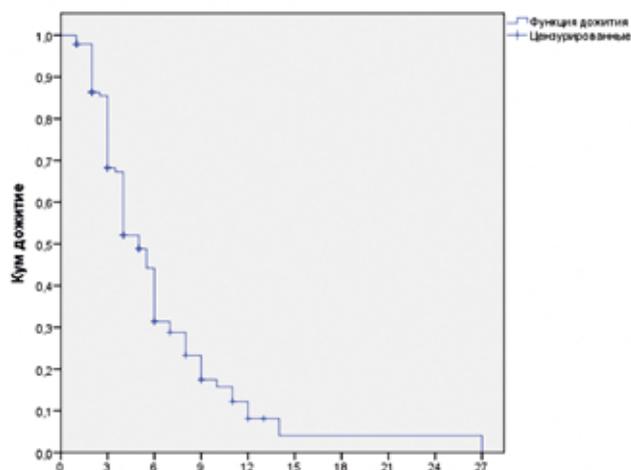
Несмотря на то, что терапия афлиберцептом должна проводиться до прогрессирования или непереносимой токсичности, у 11% больных онкологи прекратили терапию, мотивировав это завершением запланированного числа курсов лечения (табл. 4).

### Эффективность терапии

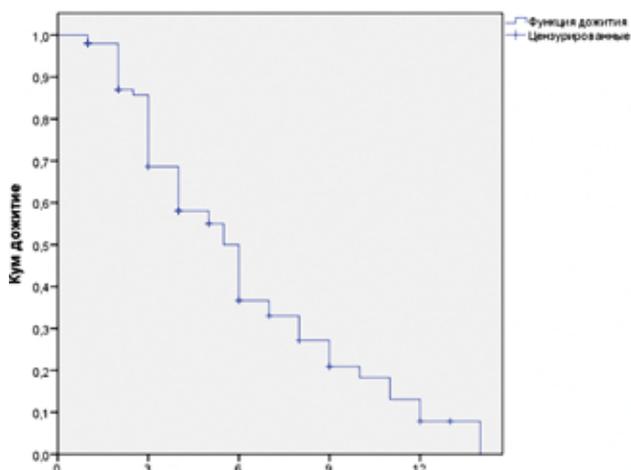
Нами оценена непосредственная эффективность терапии в режиме FOLFIRI + афлиберцепт и выживаемость без прогрессирования пациентов. Частота объективных эффектов в нашей работе составила 20,3% (45/222) среди пациентов с данными обследования, что соответствует результатам регистрационной работы VELOUR (19,8%). Контроль болезни зарегистрирован у 41,7% (n=163/264) на всей группе больных и 73,4% (163/222) среди пациентов с данными обследования.

При медиане наблюдения за пациентами в 6 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования составила 5 месяцев (95 ДИ 4,1–5,8 месяцев) (рис. 2).

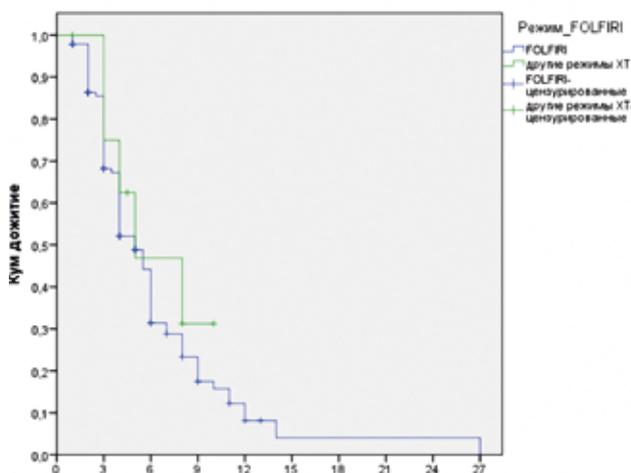
Полученные результаты хуже показателей выживаемости без прогрессирования в исследовании VELOUR — 6,9 месяцев.



**Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования на всей группе пациентов.



**Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов, которым проводилась терапия по схеме FOLFIRI с афлиберцептом во второй линии лечения.



**Рисунок 4.** Выживаемость без прогрессирования пациентов в зависимости от режима химиотерапии.

Если ограничиться данными пациентов, которым проводилась терапия с включением афлиберцепта только во второй линии терапии, то медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 месяцев (95% ДИ 5,3–6,6 месяцев), что соответствует результатам исследования VELOUR (рис. 3). При этом отмечена тенденция к более высоким показателями выживаемости без прогрессирования при применении афлиберцепта во второй линии лечения в сравнении с другими линиями (ОР 1,3, 95% ДИ 0,8–2,1,  $p=0,1$  по Tarone-Ware,  $p=0,2$  по log rank тесту).

Отдельно нами проведено сравнение выживаемости без прогрессирования пациентов, которым афлиберцепт назначался совместно с режимом FOLFIRI или другими режимами химиотерапии (рис. 4). Отметим отсутствие статистически значимых отличий между группами пациентов, которым проводилось назначение стандартного режима химиотерапии FOLFIRI с афлиберцептом и комбинацией афлиберцепта не по показаниям (ОР 0,7, 95% ДИ 0,3–1,8,  $p=0,4$ ). В обеих группах медиана выживаемости без прогрессирования составила 5 месяцев.

При сравнении выживаемости без прогрессирования в группе больных, которым проводилась терапия FOLFIRI + афлиберцепт во второй линии и афлиберцепта с другими режимами, также не обнаружено статистически значимых отличий (ОР 0,8, 95% ДИ 0,3–2,0,  $p=0,6$ ).

### Оценка переносимости терапии

Нежелательные явления любой степени зарегистрированы у 72% пациентов, и чаще они были ограничены 1–2 степенью (62,1%). При этом негематологические осложнения развились у 64% (3–4 степень — у 17,9%). Гематологические осложнения в первичной документации представлены только у 17,9% пациентов (табл. 5).

Следует отметить меньшую частоту репортирования осложнений, связанных с антиангиогенным действием афлиберцепта, в сравнении с данными исследования VELOUR (табл. 6), хотя спектр токсических реакций аналогичен регистрационному исследованию. В популяции больных в РФ превалировали такие осложнения, как артериальная гипертензия, тошнота, диарея, астения, нейтропения и дисфония. Однако токсичность 3–4 степени регистрировалась редко, преимущественно в виде артериальной гипертензии.

### Факторы, ассоциированные с развитием негематологических нежелательных явлений (НЯ) 3–4 степени

С учетом высокой частоты развития НЯ негематологического профиля был проведен однофакторный анализ влияния признаков на риск развития данного вида токсичности 3–4 степени. Результаты анализа представлены в таблице 7.

На следующем этапе проведен многофакторный анализ, результаты которого представлены в таблице 8.

## Собственные исследования

Таблица 5. Частота развития нежелательных явлений

Нежелательные явления	n	%
Нежелательные явления	190	72%
Нежелательные явления 1–2 степени	164	62,1%
Нежелательные явления 3–4 степени	63	23,9%
Негематологические нежелательные явления	169	64,0%
Негематологические нежелательные явления 1–2 степени	141	53,4%
Негематологические нежелательные явления 3–4 степени	47	17,9%
Гематологические нежелательные явления	79	29,9%
Гематологические нежелательные явления 1–2 степени	52	19,7%
Гематологические нежелательные явления 3–4 степени	20	7,6%

Таблица 6. Спектр нежелательных явлений в сравнении с исследованием VELOUR

Нежелательное явление	Настоящее исследование		VELOUR	
	1–2 степень n (%)	3–4 степень n (%)	Все степени (%)	3–4 степень (%)
Лейкопения	14 (5,3%)	1 (0,4%)	78%	16%
Нейтропения	31 (11,7%)	18 (6,8%)	67%	37%
Фебрильная нейтропения	0	1 (0,4%)	Нет данных	Нет данных
Тромбоцитопения	12 (4,5%)	0	48%	3%
Анемия	16 (6,1%)	0	Нет данных	Нет данных
Артериальная гипертензия	73 (27,7%)	32 (12,1%)	41%	19%
Протеинурия	2 (0,8%)	0	62%	8%
Тромбоз	3 (1,1%)	3 (1,1%)	Нет данных	Нет данных
Кровотечения	1 (1,5%)	0	37,8%	3%
Астения	29 (11%)	4 (1,5%)	18%	5%
Тошнота	43 (16,3%)	0	53,4%	1,8%
Рвота	9 (3,4%)	0	32,9%	2,8%
Диарея	30 (11,4%)	10 (3,8%)	69%	19%
Дисфония	24 (9,1%)	0	25%	0,5%
Стоматит	7 (2,7%)	0	50%	13%
Снижение веса	6 (2,3%)	1 (0,4%)	31,9%	2,6%
Абдоминальные боли	7 (2,7%)	0	27%	4%
Ладонно-подошвенный синдром	4 (1,5%)	0	11%	3%
Повышение трансаминаз печени	3 (1,1%)	0	62%	3%

По результатам многофакторного анализа лекарственная терапия по поводу сопутствующей патологии и число линий терапии, предшествующих афлиберцепту, явились независимыми предсказывающими факторами развития НЯ 3–4 степени негематологического профиля.

Таблица 7. Однофакторный анализ влияния признаков на риск развития негематологических нежелательных явлений 3–4 степени

Фактор	ОШ*	95% ДИ*	p
Возраст	0,7	0,4–1,3	0,2
Статус гена RAS	0,8	0,5–1,1	0,1
Индекс Т	1,0	0,8–1,1	0,6
Индекс N	0,9	0,8–1,01	0,08
Синхронные метастазы	0,6	0,2–1,1	0,1
Статус по шкале ECOG	1,1	0,8–1,7	0,5
Количество предшествующих линий терапии	1,5	1,1–2,1	0,02
Метастазы в печени	2,4	0,98–6,1	0,06
Метастазы в легкие	0,8	0,4–1,4	0,4
Число органов с метастазами	1,1	0,8–1,5	0,5
Количество курсов афлиберцептом	1,0	0,9–1,1	0,7
<b>Сопутствующая патология</b>	1,5	0,7–3,1	0,3
• Ишемическая болезнь сердца	1,0	0,5–1,9	0,9
• Артериальная гипертензия	1,3	0,7–2,5	0,4
• Нарушение ритма сердца	0,8	0,2–3,9	0,8
• Кардиомиопатия	0,8	0,1–6,5	0,8
• Хроническая сердечная недостаточность	1,6	0,7–3,9	0,3
• Сахарный диабет	2,0	0,8–5,3	0,1
• Заболевания желудочно-кишечного тракта	1,2	0,6–2,5	0,6
• Заболевания мочевыводящей системы	2,2	0,8–5,7	0,1
• Тромбоз/ТЭЛА	1,6	0,3–7,9	0,6
<b>Сопутствующая терапия</b>	2,0	1,1–3,7	0,03
• Ингибиторы АПФ/АР	2,3	1,1–4,5	0,02
• β-блокаторы	1,8	0,8–4,2	0,2
• Блокаторы Са каналов	4,4	1,7–11,4	0,002
• Низкомолекулярные гепарины	0,8	0,1–6,5	0,8
• Нестероидные противовоспалительные средства	2,3	0,2–26,2	0,5
• Метформин	5,0	1,4–18,1	0,01
• Дезагреганты	1,6	0,5–5,1	0,4
• Диуретики	3,6	0,8–16,7	0,1
• Ингибиторы протонной помпы	0,8	0,2–3,9	0,8
• Статины	1,5	0,2–15,2	0,7

\*ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

## Обсуждение

Проведение пострегистрационных исследований является обычной практикой для новых препаратов, в том числе и в сфере онкологии. Как правило, такие работы проходят в крупных клиниках, принимающих участие в клинических исследованиях, применяются строгие критерии включения больных, и в итоге полученные результаты сложно экстраполировать на общую популяцию. По этой причине стало практикой проведение наблюдательных пострегистрационных исследований, посвященных оценке эффективности

**Таблица 8. Результаты многофакторного анализа влияния признаков на риск развития негематологических нежелательных явлений 3–4 степени**

Фактор	В	Стд. Ошибка	Вальд	ст.св.	р	ОШ*	95% ДИ* для ОШ	
							Нижняя	Верхняя
Сопутствующая терапия	,686	,329	4,348	1	,037	1,985	1,042	3,782
Количество линий терапии	,406	,175	5,393	1	,020	1,500	1,065	2,113

\*ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

и токсичности различных препаратов и схем противоопухолевой терапии в обычных клиниках на менее отобранных пациентах. Что касается афлиберцепта, то отмечены некоторые различия между результатами регистрационного исследования и наблюдательными исследованиями в различных популяциях больных метастатическим раком толстой кишки. Так, в подгруппе пациентов исследования ASQoP из Италии у 27,5% больных введение афлиберцепта было прекращено в связи с токсичностью чаще, чем в исследовании VELOUR, наблюдались кровотечения 1–2 степени (у 30,5%). Качество жизни при терапии FOLFIRI + афлиберцепт значительно не ухудшалось [3]. В испанском исследовании была выше частота дисфонии и протеинурии, а также отмечена прямая взаимосвязь между развитием артериальной гипертензии и уменьшением риска прогрессирования (HR: 2.68 (1.32 to 5.43) p: 0.001). Афлиберцепт был эффективен независимо от предшествующего лечения другим моноклональным антителом [4]. Афлиберцепт хорошо переносился жителями Германии, Австрии и Швейцарии, не ухудшая качество жизни, с частотой развития артериальной гипертензии 3–4 степени в 15,2%, диареи 3–4 степени — в 5,4%, стоматитов — в 3,9% случаев. Частота достижения ОЭ составила 33%, медиана выживаемости без прогрессирования — 6,9 месяцев, продолжительности жизни — 14,5 месяцев [5]. При этом возраст и предшествующая терапия моноклональными антителами не влияли на эффективность комбинации FOLFIRI и афлиберцепта [6]. Опыт клиники США интересен тем, что, как и в России, у 75,2% больных афлиберцепт назначался не только по показаниям (во второй линии), но и на более поздних этапах лечения. Несмотря на это, медиана выживаемости без прогрессирования составила 8 месяцев, а частота токсических реакций была аналогична или даже меньше по сравнению с данными VELOUR [7].

В нашем исследовании при назначении комбинации FOLFIRI с афлиберцептом во второй линии частота объективных эффектов и выживаемости без прогрессирования соответствовала результатам VELOUR и другим данным реальной клинической практики. Сохраняется высокая частота отмены препарата в связи с токсическими реакциями. При этом, в отличие от регистрационного исследования, в РФ отмечена меньшая частота диареи, тошноты, астении. Возможно, это связано, в большей степени, с недостоверной регистрацией нежелательных эффектов врачами в своей клинической практике. Не исключается и особенность

пациентов не обращать внимание на НЯ легких степеней тяжести и не доводить эту информацию до лечащего врача.

Учитывая высокий процент больных, которым прекращена терапия в связи с осложнениями лечения, мы провели дополнительный анализ для выявления факторов, ассоциированных с нежелательными негематологическими явлениями 3–4 степени, которые и явились основной причиной отмены. К таким факторам относятся наличие сопутствующей патологии, требующей медикаментозной коррекции, и число линий терапии, предшествующих афлиберцепту. Данная информация определяет необходимость более тщательного мониторинга состояния пациента с целью не только более раннего лечения возникших осложнений, но и введения профилактических мер по их возникновению.

Частота осложнений 3–4 степени на терапии по схеме FOLFIRI с афлиберцептом даже в условиях повседневной практики находится на уровне 18–24%, это ставит перед исследователями задачи по возможности редукции доз химиопрепаратов в данном режиме или переходу на поддерживающую терапию после окончания запланированного количества курсов лечения. Так, в работе Pentheroudakis с соавторами исследователи оценили возможность назначения режима FOLFIRI с афлиберцептом в первой линии терапии, и, в случае отсутствия прогрессирования после 12 курсов, перехода на поддерживающую терапию афлиберцептом в монорежиме. Авторы работы достигли медианы выживаемости без прогрессирования в 8,4 месяца, а продолжительности жизни — 20,9 месяцев. При этом из 600 зарегистрированных побочных эффектов терапии только 57 из них развились на поддерживающем этапе лечения [8]. Это говорит о необходимости изменения дозы именно химиотерапевтической составляющей лечения. Попытки разделения дозы иринотекана на 1-й и 3-й дни одного курса в режиме FOLFIRI3 в комбинации с афлиберцептом, по данным небольшого проспективного исследования II фазы, показали обнадеживающие результаты. При сохраняющейся эффективности лечения (ОЭ — 43,3%, медиана выживаемости без прогрессирования — 11,3 месяца) данная схема продемонстрировала лучшую переносимость (нежелательные явления 3–4 степени зарегистрированы у 56,7% пациентов) [9]. Однако в литературе не удалось найти результаты исследований по комбинации афлиберцепта только с иринотеканом, что, возможно, могло бы повлиять на длительность терапии

## Собственные исследования

второй линии за счет потенциально менее токсичного подхода. С учетом российской клинической практики, где афлиберцепт в большинстве случаев назначается во 2 линии лечения, а фторпиримидины, входящие в 1 линию, используются в качестве продленной поддерживающей терапии, применение монотерапии иринотеканом в сочетании с афлиберцептом представляется возможной лечебной стратегией и требует изучения.

Основным недостатком проведенной работы является ее ретроспективный характер и возможное влияние опыта различных клиник, принимающих участие в исследовании, на показатели выживаемости и доступ к препарату.

## Заключение

Частота объективных эффектов, выживаемость без прогрессирования и частота отмены афлиберцепта в связи с токсическими реакциями при применении комбинации FOLFIRI + афлиберцепт во второй линии среди пациентов в РФ аналогична результатам исследования VELOUR. В РФ отмечена меньшая частота диареи, тошноты, астении, что может быть связано с особенностями регистрации НЯ. Сопутствующая патология, требующая медикаментозной коррекции, и число линий терапии предшествующих афлиберцепту, по-видимому, являются факторами риска для развития негематологических явлений 3–4 степени.

## Информация об авторах

**Михаил Ю. Федянин**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

**Любовь Ю. Владимирова**, д.м.н., проф., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Вячеслав А. Чубенко**, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), Санкт-Петербург, Россия

**Людмила А. Загорская**, врач-онколог отделения химиотерапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), Санкт-Петербург, Россия

**Анна В. Беляева**, врач-онколог отделения химиотерапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), Санкт-Петербург, Россия

**Лариса В. Болотина**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Федор В. Моисеенко**, д.м.н., заведующий онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), Санкт-Петербург, Россия

**Ольга Л. Фахрутдинова**, к.м.н., врач-онколог Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), Санкт-Петербург, Россия

**Сергей А. Белухин**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

**Альбина С. Жабина**, к.м.н., врач отделения биотерапии Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированной медицинской помощи (онкологического), Санкт-Петербург, Россия

**Лариса В. Халикова**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

**Владимир М. Моисеенко**, д.м.н., проф., директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

**Андрей А. Мещеряков**, д.м.н., исполняющий обязанности заведующего отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Елена В. Артамонова**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Илья А. Покатаев**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Альфия И. Хасанова**, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия

**Александр В. Белоногов**, Клиника МЕДСИ, Москва, Россия

**Хеди С. Мусаева**, ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Чеченская Республика, Грозный, Россия

**Ольга Ю. Новикова**, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственной терапии ГУЗ Краевой клинический центр онкологии, Хабаровский край, Хабаровск, Россия

**Ирина Ю. Страдаева**, заведующая химиотерапевтическим отделением №9 ГБУЗ МО «Московский Областной Онкологический Диспансер», Балашиха, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-53-63

**For citation:** Fedyanin M.Yu., Vladimirova L.Yu., Chubenko V.A., Zagorskaya L.A., Belyayeva A.V. et al. Toxicity and Efficacy of FOLFIRI Regimen and Aflibercept Combination in Metastatic Colorectal Cancer: First Results of a Russian Multicenter Retrospective Study. *Malignant Tumours*. 2019;9(2):53–63(In Russ)

## TOXICITY AND EFFICACY OF FOLFIRI REGIMEN AND AFLIBERCEPT COMBINATION IN METASTATIC COLORECTAL CANCER: FIRST RESULTS OF A RUSSIAN MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

M.Yu. Fedyanin<sup>1</sup>, L.Yu. Vladimirova<sup>3</sup>, V.A. Chubenko<sup>2</sup>, L.A. Zagorskaya<sup>2</sup>, A.V. Belyayeva<sup>2</sup>, L.V. Bolotina<sup>4</sup>, F.V. Moiseyenko<sup>2</sup>, O.L. Fakhrutdinova<sup>2</sup>, S.A. Belukhin<sup>2</sup>, A.S. Zhabina<sup>2</sup>, L.V. Khalikova<sup>2</sup>, V.M. Moiseyenko<sup>2</sup>, A.A. Meshcheryakov<sup>1</sup>, E.V. Artamonova<sup>1</sup>, I.A. Pokatayev<sup>1</sup>, A.I. Khasanova<sup>5</sup>, A.V. Belonogov<sup>6</sup>, Kh.S. Musayeva<sup>7</sup>, O.Yu. Novikova<sup>8</sup>, I. Yu. Stradayeva<sup>9</sup>, I.L. Popova<sup>10</sup>, G.Z. Mukhametshina<sup>5</sup>, R.V. Orlova<sup>10,21</sup>, S.P. Erdniev<sup>10</sup>, A.K. Ivanova<sup>10</sup>, A.V. Androsova<sup>10</sup>, P.S. Feoktistova<sup>12</sup>, Ye.S. Kuzmina<sup>13</sup>, Ye.V. Karabina<sup>13</sup>, O.V. Nekrasova<sup>14</sup>, V.M. Sherstnev<sup>15</sup>, A.A. Mishchenko<sup>16</sup>, L.A. Mukova<sup>17</sup>, B.Kh. Kertiev<sup>17</sup>, G.I. Kosar<sup>18</sup>, S.N. Osodoyeva<sup>19</sup>, A.I. Katz<sup>20</sup>, R.R. Malina<sup>20</sup>, A.A. Tryakin<sup>1</sup>, S.A. Tyulyandin<sup>1</sup>

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
2. Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia
3. Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.
4. P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
5. Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia.
6. MEDSI clinic, Moscow, Russia
7. Republican Cancer Center, Chechen Republic, Grozny, Russia
8. Territorial Clinical Center of Oncology, Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia
9. Moscow Oblast Cancer Center, Balashikha, Russia
10. Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia
11. Nizhnevartovsk Cancer Center, Nizhnevartovsk, Russia
12. Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russia
13. Tula Oblast Cancer Center, Tula, Russia
14. Multidisciplinary clinical medical center “Meditsinsky Gorod”, Tyumen, Russia
15. Cancer Center No. 5 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
16. Primorsky Krai Cancer Center, Vladivostok, Russia
17. Cancer Center of the Ministry of Health of the Kabardino-Balkar Republic, Nalchik, Russia
18. The state budgetary institution Rostov Oblast Cancer Center, Volgodonsk, Russia
19. Republican Clinical Cancer Center of Buryatia, Ulan-Ude, Russia
20. Cancer Center, Birobidzhan, Russia
21. Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

### Abstract:

**Purpose.** To assess the incidence and severity of adverse events; to explore clinical factors associated with grade 3–4 non-hematologic toxicity; to assess the immediate efficacy and progression-free survival during treatment with the FOLFIRI regimen in combination with aflibercept in Russia.

**Materials and Methods.** A retrospective multicenter study has been conducted with data collected from 20 clinics in 15 regions of Russia. There was no statistical hypothesis. Progression-free survival was the main efficacy criterion. The statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v. 20 software.

### Собственные исследования

**Results.** FOLFIRI and Aflibercept combination was administered to 264 patients. The mean number of treatment cycles was 6 (1 to 29). The toxicity of aflibercept was addressed by dose reduction and dosing delay in 10.1% and 11.4% of patients, respectively, and dose reductions and dosing delays in any of FOLFIRI components were reported in 20.1% of participants. The objective response rate was 20.3%. The median progression-free survival in patients receiving second-line treatment was 6 months (95% CI: 5.3–6.6 months). Seventy-two percent of patients experienced any grade of adverse events most of which were limited to grade 1–2 (62.1%). Non-hematologic toxicity was reported in 64% of patients (grade 3–4 in 17.9%). Hematologic events were detected in only 17.9% of patients. Multifactorial analysis has shown that drug therapy for concomitant diseases (OR 1.98, 95% CI: 1.04–3.78,  $p = 0.037$ ) and the number of chemotherapy lines prior to aflibercept (OR 1.5, 95% CI: 1.06–2.11,  $p = 0.02$ ) were independent predictors of grade 3–4 non-hematologic toxicity.

**Conclusions.** Objective response rate, progression-free survival, and frequency of toxicity-related aflibercept discontinuations in the Russian study with patients receiving aflibercept in combination with FOLFIRI regimen as a second-line treatment has shown the results that were comparable with VELOUR study. Comorbidities requiring drug treatment and the number of prior chemotherapy lines appear to be risk factors for grade 3–4 non-hematological toxicity events.

**Keywords:** colorectal cancer, chemotherapy, aflibercept, population study. Colorectal cancer, chemotherapy, aflibercept, population study.

### Information about the author

**Mikhail Yu. Fedyanin**, MD, PhD, DSc, senior research fellow, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: fedyaninmu@mail.ru

**Lyubov Yu. Vladimirova**, MD, PhD, DSc, Prof., head of the Division of Anti-cancer Chemotherapy, Rostov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia.

**Vyacheslav A. Chubenko**, MD, PhD, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

**Lyudmila A. Zagorskaya**, oncologist, Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

**Anna. V. Belyayeva**, oncologist, Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

**Larisa V. Bolotina**, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, P.A. Gertsen Moscow Oncology Research Center, a branch of the FSBI National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Fyodor V. Moiseyenko**, MD, PhD, DSc, Head of the Anti-cancer Chemotherapy (antitumor pharmacological therapy) Department of Biotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

**Olga L. Fakhrudinova**, MD, PhD, oncologist, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

**Sergey A. Belukhin**, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

**Albina S. Zhabina**, MD, PhD, oncologist, Department of Biotherapy, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

**Larisa V. Khalikova**, St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

**Vladimir M. Moiseyenko**, MD, PhD, DSc, Prof., Director of the state budgetary healthcare institution St. Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical (Cancer) Care, St. Petersburg, Russia

**Andrey A. Meshcheryakov**, MD, PhD, DSc, Acting Head of the Department of Chemotherapy and Integrated Anti-cancer Treatment, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

**Elena V. Artamonova**, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, FSBI N.N. Blokhin NMRC of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Пяа А. Pokatayev**, MD, PhD, senior research fellow, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

**Alfiya I. Khasanova**, Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

**Aleksandr V. Belenogov**, MEDSI clinic, Moscow, Russia

**Khedi S. Musayeva**, Republican Cancer Center, Chechen Republic, Grozny, Russia

**Olga Yu. Novikova**, MD, PhD, Deputy Chief Physician on Pharmacotherapy, Territorial Clinical Center of Oncology, Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

**Irina Yu. Stradayeva**, Head of Chemotherapy Department No. 9, Moscow Oblast Cancer Center, Balashikha, Russia

## Литература / References

1. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30 (28):3499–506.
2. Riechelmann R, Srimuninnimit V, Kavan P. Aflibercept plus FOLFIRI for 2nd line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term safety observation from the global aflibercept safety and quality-of-life (QoL) program (ASQoP). *Annals of Oncology* (2016) 27 (6): 149–206.
3. Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, et al. Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Sep;17 (3):e457-e470.
4. Montes AF, Lago NM, Rúa MC, et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer in a real-world population: Prognostic and predictive markers. *Cancer Medicine*. 2018;1–8.
5. Hofheinz R, Thaler J, Von Moos R, et al. Quality of life (QoL) and therapy management in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with FOLFIRI and aflibercept in Germany, Switzerland, and Austria (GSA): Interim results of the noninterventional QoLiTrap-study. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 4\_suppl (February 12016) 681–681.
6. Hofheinz RD, Derigs H, Piringer G, et al. Interim analysis of the non-interventional study QoLiTrap (AIO-LQ-0113) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with aflibercept (AFL) + FOLFIRI: Efficacy according to age group ≤65 and >65 years. *Annals of Oncology*. 2018;29 (suppl\_8).
7. Ivanova JI, Saverno KR, Sung J, et al. Real-world treatment patterns and effectiveness among patients with metastatic colorectal cancer treated with ziv-aflibercept in community oncology practices in the USA. *Med Oncol*. 2017 Nov 4;34 (12):193.
8. Pentheroudakis G, Kotoula V, Koliou GA, et al. AMALTHEA: Prospective, Single-Arm Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Evaluating Efficacy and Safety of First-Line FOLFIRI + Aflibercept for 6 Months Followed by Aflibercept Maintenance in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Dec;17 (4):e631-e637.
9. Carola C, Ghiringhelli F, Kim S, et al. FOLFIRI3-aflibercept in previously treated patients with metastatic colorectal cancer. *World J Clin Oncol*. 2018 Sep 14; 9 (5): 110–118.