#### DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-70-74

**Цитирование:** Жуков Н.В. Периоперационное использование анти-EGFR антител при операбельных и потенциально операбельных метастазах колоректального рака в печень. Оправдывает ли повышение резектабельности возможные риски? Злокачественные опухоли. 2019;9(4):70–74

# ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИ-EGFR АНТИТЕЛ ПРИ ОПЕРАБЕЛЬНЫХ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПЕРАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ. ОПРАВДЫВАЕТ ЛИ ПОВЫШЕНИЕ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТИ ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ?

**Н.В.** Жуков<sup>1, 2</sup>

1. ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия 2. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

#### Резюме

Радикальное удаление всех видимых проявлений заболевания позволяет значимо улучшить прогноз больных метастатическим колоректальным раком, однако тотальная метастазэктомия изначально возможна лишь у небольшой доли больных, при этом у многих из них в дальнейшем развивается рецидив. С целью увеличения числа больных, подлежащих радикальному вмешательству, и снижения риска последующего рецидива в рутинной практике широко используется предоперационная химиотерапия (с или без последующего адъювантного лечения). В надежде на улучшение непосредственной эффективности (увеличение частоты R0 резекции) и отдаленных результатов лечения предоперационную химиотерапию зачастую дополняют биологическими агентами (анти-EGFR и анти-VEGF моноклональными антителами), в ряде случаев продолжая их использование и после операции (периоперационная терапия). Однако, несмотря на имеющиеся доказательства увеличения резектабельности, полноценная информация о влиянии такого подхода на отдаленные результаты лечения до настоящего времени отсутствовала. Анализ последних исследований в данной области ставит под сомнение безопасность периоперационного использования анти-EGFR антител у больных с потенциально излечимым метастатическим колоректальном раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, цетуксимаб, панитумумаб, резекция, предоперационная терапия

том/vol. 9 № 4 • 2019

В настоящий момент доказано, что проведение радикального хирургического лечения при метастазах колоректального рака в печень позволяет значимо улучшить прогноз пациентов, а у ряда больных может даже приводить к излечению [1]. Однако, по данным различных источников в зависимости от критериев отбора больных на хирургическое лечение, у 30-70% пациентов после потенциально радикальной резекции метастазов в дальнейшем отмечается прогрессирование заболевания. Более того, метастатический процесс является нерезектабельным или сомнительно резектабельным у большинства больных на момент первичного выявления [2]. По данным литературы проведение системной химиотерапии перед планируемым хирургическим вмешательством (+/ — послеоперационное адъювантное лечение) способно улучшить результаты лечения за счет более раннего контроля микрометастазов, а также увеличения шанса на достижение резекции RO при первично операбельном процессе [3] или перевести исходно нерезектабельный процесс в операбельное состояние [4-7].

В связи с этим в рутинной клинической практике многие пациенты с первично резектабельными метастазами [4] и все больные с исходно нерезектабельными, но способными стать удалимыми в случае уменьшения числа и/или количества очагами подвергаются предоперационной системной терапии.

В случае исходно операбельных метастазов проведение пред- или периоперационной химиотерапии обосновывается различными теоретическими предпосылками о снижении риска рецидива, повышения шанса на резекцию R0 и т. д., а также результатами исследования EPOC, показавшего увеличение выживаемости без прогрессирования на 7% [3]. Подобный подход не является однозначно рекомендованным, однако поддерживается некоторыми международными рекомендациями, как один из возможных вариантов лечебной тактики. В случае исходно нерезектабельных метастазов применение «индукционной» системной терапии является очевидно обоснованным, так как если на фоне проводимой терапии удается добиться перевода очагов в операбельное состояние, это кардинально меняет

прогноз больного: проведение радикальной операции дает шанс на излечение, который отсутствовал бы на фоне только паллиативного лекарственного лечения.

Очевидно, что подобные цели (увеличение шанса на излечение или его появление у ранее неизлечимых больных) потенциально оправдывают использование в качестве пред- и/или периоперационной терапии наиболее агрессивных режимов, показавших наибольшую эффективность у больных с метастатическим заболеванием. Так, например, использование режима FOLFOXIRI в рамках рандомизированных исследований III фазы показало лучшие непосредственные и отдаленные результаты по сравнению с использованием режима FOLFIRI [6,7]. Однако интенсивные режимы химиотерапии переносимы далеко не всеми больными, а у части пациентов могут быть ассоциированы с тяжелыми послеоперационными осложнениями после резекции печени.

В связи с этим ряд исследователей оценили эффективность добавления к пред- или периоперационной химиотерапии биологических препаратов (анти-VEGF или анти-EGFR антитела), показавших свою эффективность в лечении больных с нерезектабельным распространенным колоректальным раком. Применение антител до удаления исходно операбельных метастазов как «усиление» химиотерапии теоретически обосновывается их возможной добавочной эффективностью в отношении микрометастазов, при исходно неоперабельных очагах — ожиданием большей непосредственной эффективности терапии, дающей шанс на увеличение доли больных, достигших операбельного состояния.

Как минимум, для анти-EGFR препаратов накоплен достаточный объем исследований, свидетельствующих о том, что их добавление к индукционной химиотерапии позволяет значимо увеличить долю больных, достигших резектабельного состояния [5-11]. Мета-анализ 4 рандомизированных исследований подтвердил, что использование анти-EGFR-антител (цетуксимаба или панитумумаба) у больных с исходно нерезектабельным метастатическим колоректальным раком с диким типом генов семейства RAS позволяет увеличить долю больных, достигших резектабельного состояния, и выживаемость без прогрессирования [6]. Данные в отношении использования анти-VEGF препаратов с целью повышения резектабельности не столь однозначны, в связи с тем, что эти препараты увеличивают частоту объективных ответов опухоли, критичную для достижения резектабельного состояния лишь при использовании с иринотекан-содержащими [7,8], но не оксалиплатин-содержащими режимами [9]. Однако подобное (для повышения шанса на выполнение потенциально куративной операции) использование дорогостоящих биологических препаратов вошло в большинство клинических рекомендаций и даже регуляторами лекарственного рынка рассматривается как приоритетное по соотношению выигрыш/эффективность. Достаточно сказать, что долгое время единственным одобренным

английским регулятором NICE вариантом использования цетуксимаба при лечении колоректального рака было его применение у больных с потенциально резектабельными метастазами в печень с целью увеличения шанса на конверсию в резектабельное состояние (использование анти-EGFR и анти-VEGF при проведении паллиативной терапии национальной системой здравоохранения Великобритании не оплачивалось). При этом рядом рекомендаций рассматривалось и периоперационное использование биологических агентов, т. е. продолжение терапии с их включением и после радикального удаления метастазов в «адъювантном» режиме. Подобный подход до настоящего времени достаточно широко распространен в клинической практике.

Однако необходимо отметить, что несмотря на теоретические предпосылки, позволяющие рассматривать предоперационное использование анти-EGFR препаратов как наиболее эффективный вариант применения препаратов из этой группы, ни в одном из исследований не было показано, что достигнутое за счет этого увеличение шанса на радикальную резекцию транслируется в увеличение общей выживаемости. Как в индивидуальных исследованиях, так и в выше цитируемом мета-анализе [11], несмотря на статистически значимое увеличение резектабельности и выживаемости без прогрессирования, общая выживаемость от добавления анти-EGFR препаратов к индукционной химиотерапии не увеличивалась, как это происходило при добавлении анти-EGFR препаратов к паллиативной химиотерапии [10,11].

Однако, как нам кажется, настало время задуматься о роли анти-EGFR препаратов и, возможно, кардинально поменять рутинную практику их использования у больных с потенциально излечимым метастатическим колоректальным раком. Подобные предпосылки обусловлены результатами недавно опубликованного в журнале Lancet исследования New EPOC [12], предварительные результаты которого были представлены ранее, в 2014 году, и на тот момент также были «негативными» [13], однако это касалось лишь выживаемости без прогрессирования, в связи с чем изменений рутинной практики не произошло.

Исследование New EPOC является рандомизированным, многоцентровым исследованием III фазы. В нём 272 пациента с исходно операбельными или «субоптимально» резектабельными (критерием оценки стала степень вовлечения интраабдоминальных сосудов) метастазами K-RAS не мутированного колоректального рака в печень, были рандомизированы на проведение периоперационной химиотерапии (12 недель до и 12 недель после операции) с или без использования цетуксимаба. У пациентов, ранее не получавших оксалиплатин при адъювантной терапии, использовались режимы FOLFOX или XELOX, а больные, ранее предлеченные оксалиплатином, получали режим FOLFIRI.

Итак, первые результаты были опубликованы в 2014 году и оказались крайне неожиданными: несмотря на то, что до-

бавление цетуксимаба к предоперационной химиотерапии привело к некоторому увеличению (хотя и статистически незначимому) частоты достижения объективных ответов (70% против 62% в контрольной группе), выживаемость без прогрессирования у больных, получавших цетуксимаб, оказалась статистически значимо хуже (отношение рисков (ОР) 1,48, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-2,12, р=0.03). При медиане наблюдения за больными в 21 месяц медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших комбинацию химиотерапии и цетуксимаба, составила 14,1 месяцев против 20,5 месяцев в группе, получавшей только химиотерапию. В рамках дискуссии были проанализированы другие (кроме использования цетуксимаба) возможные причине неудачи — возможность лекарственного взаимодействия цетуксимаба и оксалиплатин-содержащих режимов [14], дисбаланса по другим маркерам резистентности к цетуксимабу (другие мутации RAS, BRAF, MET [15,16]), особенности хирургической тактики и т. д. Однако все они были последовательно отвергнуты, и в заключении авторы признали, что цетуксимаб в комбинации с химиотерапией не должен применяться у больных с исходно операбельными метастазами в печень. Наиболее вероятным объяснением наблюдаемого феномена (негативные результаты при периоперационном применении при позитивных результатах в лечении метастатического заболевания) исследователи посчитали вероятное различное биологическое влияние цетуксимаба на микрометастазы (основную мишень при периоперационном применении) и макрометастазы (основную цель паллиативного лечения). Подтверждением этого факта могут быть негативные результаты адъювантных исследований по применению анти-EGFR препаратов [17,18], несмотря на выше цитируемые позитивные исследования при использовании препарата с паллиативной целью. В силу того, что на этом этапе различий в общей выживаемости не было, исследование во многом осталось незамеченным и не повлекло вопросов о безопасности использования анти-EGFR препаратов у другой группы пациентов, получающих потенциально радикальную терапию (пациенты с исходно нерезектабельными метастазами, которым анти-EGFR препараты назначались с целью увеличения шанса на «конверсию»). Однако опубликованные в конце января 2020 года финальные результаты исследования эти вопросы поставили.

На момент публикации медиана наблюдения за больными составила 66,7 месяца, а с момента включения в исследование последнего пациента прошло более 5 лет. С одной стороны, различия в выживаемости без прогрессирования хотя и сохранялись в числовом виде (медиана 22,2 месяца в контрольной группе против 15,5 месяцев в группе, получавшей цетуксимаб), но потеряли статистическую значимость (ОР 1,17, 95% ДИ 0,87–1,56; р=0,304). Но, к сожалению, финальный анализ выявил значимое — более чем на 2 года — снижение медианы общей выживаемости у больных, получавших цетуксимаб периоперационно. В группе с цетуксимабом медиана общей выживаемости

составила 55,4 месяца, против 81 месяца в контрольной группе, получавшей только химиотерапию (ОР 1,45, 1,02-2,05; p=0,036). Как и в предварительном анализе 2014 года, авторами был проведен поиск других, кроме самого варианта лечения, возможных причин, которые могли бы повлиять на результаты исследования: дисбаланс по прогностическим факторам (клинико-морфологическим, молекулярным с включением других вариантов мутации RAS, BRAF, микро-РНК miR-31-3p), различия в хирургической тактике, дозовой интенсивности химиотерапии и т. д. Однако проведенный анализ вновь не выявил других причин, объясняющих ухудшение выживаемости больных, получавших терапию с включением цетуксимаба. Это позволяет сделать вывод, что именно применение анти-EGFR препарата (цетуксимаба) в периоперационной терапии оказалось причиной ухудшения результатов лечения больных. Точный механизм, в результате которого препарат, показавший эффективность при паллиативном лечении, ухудшает результаты у больных с более благоприятным прогнозом, остался до конца не понятен. Но подтверждением ранее высказанного предположения о том, что цетуксимаб мог поменять «поведение» болезни за счет биологической модификации микрометастазов и/или микроокружения, является то, что по данным дополнительного анализа клинических данных пациентов в случае последующего прогрессирования больные, ранее получавшие цетуксимаб периоперационно, имели более обширную диссеминацию и погибали раньше, чем пациенты, получавшие только химиотерапию. К таким же выводам пришли и авторы редакционной статьи в Lancet, предваряющей публикацию результатов исследования [19].

Таким образом, анти-EGFR препараты впредь не должны использоваться вне рамок клинических испытаний в лечении больных с исходно резектабельными метастазами колоректального рака в печень. Столь значительное ухудшение общей выживаемости больных с исходно операбельными метастазами ставит вопрос о безопасности и целесообразности пред- и тем более послеоперационного использования анти-EGFR препаратов у больных с потенциально резектабельными метастазами. В нашем распоряжении на настоящий момент есть однозначно негативное исследование New EPOC, свидетельствующее об ухудшении общей выживаемости в «близкой» подгруппе пациентов, и данные мета-анализа [12] и индивидуальных исследований [9-11], демонстрирующие, что увеличение резектабельности за счет добавления анти-EGFR препаратов как минимум не приводит к увеличению общей выживаемости. В любом случае, даже если анти-EGFR препараты пока будут продолжать использоваться в виде индукционной терапии с целью достижения резектабельного состояния, срок их введения должен быть жестко ограничен достижением операбельного состояния, а продолжение подобной терапии после радикальной резекции в свете опубликованных данных представляется крайне нежелательным.

# выводы

Добавление анти-EGFR моноклональных антител к индукционной химиотерапии с целью увеличения шанса на конверсию в резектабельное состояние исходно нерезектабальных метастазов RAS-дикого колоректального рака в настоящее время остается общепринятым подходом. Однако в свете негативных данных, полученных в иссле-

довании New EPOC, выигрыш от их использования у конкретного пациента должен быть соотнесен с потенциальным риском ухудшения выживаемости, а длительность предоперационного применения должна быть ограничена лишь необходимым для достижения операбельного состояния числом курсов. Данные препараты не должны использоваться у больных с исходно резектабельными метастазами в печени.

# ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Николай В. Жуков**, д. м. н., руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2019-9-4-70-74

For citation: Zhukov N. V. Perioperative use of anti-EGFR antibodies in resectable and potentially resectable liver metastases. Malignant Tumours. 2019; 9(4):70–74(In Russ)

# PERIOPERATIVE USE OF ANTI-EGFR ANTIBODIES IN RESECTABLE AND POTENTIALLY RESECTABLE LIVER METASTASES

N. V. Zhukov<sup>1, 2</sup>

1. Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia 2. N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

#### Abstract

The radical resection of all visible disease manifestations can significantly improve the prognosis of patients with metastatic colorectal cancer, however, complete metastasectomy is initially possible only in a small proportion of patients, with many of them subsequently developing relapse. Aiming to increase the number of patients subject to radical intervention and to reduce the recurrence risk, preoperative chemotherapy (with or without subsequent adjuvant treatment) is widely used in routine practice. In the hope of increasing immediate effectiveness (increasing the proportion of patients subject to R0 resection) and the long-term results of treatment, preoperative chemotherapy is often accompanied with biological agents (anti-EGFR and anti-VEGF monoclonal antibodies) continued after surgery in some cases. However, despite the evidence of increased resectability, the impact of this approach on long-term treatment outcomes has not yet been determined. The analysis of recent studies in this area doubts the safety of perioperative use of anti-EGFR antibodies in patients with potentially curable metastatic colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, liver metastases, cetuximab, panitumumab, resection, preoperative therapy

# INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Nikolay V. Zhukov**, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Interdisciplinary Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Associate Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- 1. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol 2012; 4: 283 301.
- 2. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2006;13 (10):1261–1268. doi:10.1245/s10434-006-9023-y

- 3. 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 c ontrolled trial. Lancet 2008;371: 1007 16
- 4. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). Ann Surg 2012; 255: 534 39.
- 5. 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 (1):38 47. doi:10.1016 / S1470–2045 (09) 70330 4
- 6. Petrelli, F., & Barni, S. (2012). Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. International journal of colorectal disease, 27 (8), 997 1004.
- 7. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC C Study. J Clin Oncol. 2007;25 (30):4779 4786. doi:10.1200 / JCO. 2007.11.3357
- 8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350 (23):2335 2342. doi:10.1056/NEJMoa032691
- 9. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350 (23):2335 2342. doi:10.1056/NEJMoa032691
- 10. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;96 (1):156 166. doi:10.1016/j. critrevonc. 2015.05.016
- 11. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol. 2015;26 (1):13 – 21. doi:10.1093/annonc/mdu378
- 12. Bridgewater JA Pugh SA Maishman T et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020; (published online Jan 31) https://doi.org/10.1016/S1470-2045 (19) 30798-3
- 13. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15: 601 11
- 14. Dahan L, Sadok A, Formento JL, Seitz JF, Kovacic H. Modulation of cellular redox state underlies antagonism between oxaliplatin and cetuximab in human colorectal cancer cell lines. Br J Pharmacol. 2009;158 (2):610 620. doi:10.1111/j. 1476 5381.2009.00341. x
- 15. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. Lancet Oncol. 2013;14 (8):749 759. doi:10.1016 / S1470 2045 (13) 70163 3
- 16. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. Science. 2007;316 (5827):1039 1043. doi:10.1126 / science. 1141478
- 17. Taïeb J, Tabernero J, Mini E, et al. Subgroup analyses results of the PETACC8 phase III trial comparing adjuvant FOLFOX4 with or without cetuximab in resected stage III colon cancer. Ann Oncol 2013; 31 (suppl): 3525 (abstr).
- 18. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. JAMA. 2012;307 (13):1383 1393. doi:10.1001/jama. 2012.385
- 19. Gholami, S., & Grothey, A. (2020). EGFR antibodies in resectable metastatic colorectal liver metastasis: more harm than benefit?. The Lancet Oncology. Published: January 31, 2020DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045 (20) 30003-6