

Сравнение эффективности и токсичности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки: ретроспективный анализ многоцентрового исследования

М.Ю. Федянин¹, Л.Ю. Владимирова², В.А. Чубенко³, Л.А. Загорская³, А.В. Беляева³, О.Л. Фахрутдинова³, С.А. Белухин³, А.С. Жабина³, Л.В. Халикова³, Л.В. Болотина⁴, Р.В. Орлова⁵, Ф.В. Моисеенко^{3,5}, Г.З. Мухаметшина⁶, А.И. Хасанова⁶, А.В. Белоногов⁷, Х.С. Мусаева⁸, О.Ю. Новикова⁹, И.Ю. Страдаева¹⁰, И.Л. Попова¹¹, С.П. Эрдниева¹¹, А.К. Иванова¹¹, А.В. Андросова¹¹, П.С. Феоктистова¹², Е.С. Кузьмина¹³, Е.В. Карабина¹⁴, О.В. Некрасова¹⁵, О.В. Сехина¹⁶, А.А. Мищенко¹⁷, Л.А. Мукова¹⁸, Б.Х. Кертиев¹⁸, Г.И. Косарь¹⁹, С.Н. Осодоева²⁰, А.И. Кац²¹, Р.Р. Малина²¹, М.А. Лядова²², А.А. Трякин¹, С.А. Тюляндин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России; Россия, 344019 Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63, корп. 2;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9;

⁶ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский Тракт, 29;

⁷АО группа компаний «Медси», клиническая больница №1 «Медси»; Россия, 143442 Московская область, пос. Отрадное, Пятницкое шоссе, 6-й км, влд. 2, стр. 1А;

⁸ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»; Чеченская Республика, 366007 Грозный, ул. Леонова, 81;

⁹ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680035 Хабаровск, ул. Воронежская, 164;

¹⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

¹²БУ «Нижегородский онкологический диспансер»; Россия, 628615 Нижегородск, ул. Спортивная, 9а;

¹³ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

¹⁴ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия 300040 Тула, ул. Плеханова, 201А;

¹⁵ГАУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, Барнаульская ул., 32;

¹⁶ГБУЗ «Онкологический диспансер №5 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 109451 Москва, Перервинский бульвар, 5, корп. 1;

¹⁷ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690069 Владивосток, ул. Русская, 57А;

¹⁸ГБУЗ «Онкологический диспансер» МЗ КБР; Кабардино-Балкарская Республика, 360000 Нальчик, ул. Лермонтова, 23;

¹⁹МУЗ «Онкологический диспансер в г. Волгодонске Ростовской области»; Россия, 347360 Волгодонск, Первомайский пер., 46/45;

²⁰ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер»; Республика Бурятия, 670047 Улан-Удэ, ул. Пирогова, 32;

²¹ОГБУЗ «Онкологический диспансер»; Россия, 679016 Биробиджан, ул. Шолом-Алейхема, 23;

²²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А

Цель исследования – сравнение эффективности и токсичности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с метастатическим раком толстой кишки в рамках наблюдательного исследования работы 9 клиник РФ. Критерии включения в исследование: больные метастатическим или местно-распространенным раком толстой кишки; проведение терапии с включением бевацизумаба или афлиберцепта в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения. Основным критерий эффективности – выживаемость без прогрессирования (ВБП). Дополнительные критерии: частота объективных эффектов, частота развития нежелательных явлений.

Результаты. Отобран 271 пациент с метастатическим раком толстой кишки, которым в 2014–2018 гг. проводилась 2-я линия терапии с включением бевацизумаба ($n = 81$) и афлиберцепта ($n = 190$). Группы статически значимо не различались по основным прогностическим признакам. Частота объективных эффектов составила 18,1 % в группе бевацизумаба и 20,5 % в группе афлиберцепта ($p = 0,7$). Медиана ВБП составила 5 мес (95 % доверительный интервал 3,8–6,1) в группе афлиберцепта и 7 мес (95 % доверительный интервал 0,81–2,1) в группе бевацизумаба (отношение рисков 1,4; 95 % доверительный интервал 0,99–2,1; $p = 0,04$). Многофакторный регрессионный анализ не подтвердил независимого влияния характера таргетного препарата на ВБП (отношение рисков 1,3; 95 % ДИ 0,9–1,9; $p = 0,2$). Не отмечено статистически значимых различий в частоте развития осложнений всех степеней (58 % против 72 %, $p = 0,1$); среди негематологических осложнений артериальная гипертензия III–IV степени (2 % против 9,5 %) и диарея (0 % против 5,4 %) чаще наблюдались в группе афлиберцепта, тромботические осложнения чаще наблюдались в группе бевацизумаба (10 % против 1,8 %).

Выводы. Не отмечено статистически значимых различий между бевацизумабом и афлиберцептом в сочетании с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии пациентов с метастатическим раком толстой кишки ни в отношении достижения объективного эффекта, ни в отношении ВБП. Профили токсических реакций были различными. Полученные данные можно учитывать при выборе таргетного препарата во 2-й линии терапии.

Ключевые слова: рак толстой кишки, химиотерапия, афлиберцепт, бевацизумаб, популяционное исследование

Для цитирования: Федянин М.Ю., Владимирова Л.Ю., Чубенко В.А. и др. Сравнение эффективности и токсичности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки: ретроспективный анализ многоцентрового исследования. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(3–4):11–7. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-11-17.

Efficacy and toxicity of aflibercept and bevacizumab in combination with FOLFIRI in second-line therapy for metastatic colon cancer: a retrospective multicenter study

M. Yu. Fedyanin¹, L. Yu. Vladimirova², V.A. Chubenko³, L.A. Zagorskaya³, A.V. Belyaeva³, O.L. Fakhrutdinova³, S.A. Belukhin³, A.S. Zhabina³, L.V. Khalikova³, L.V. Bolotina⁴, R.V. Orlova⁵, F.V. Moiseenko^{3,5}, G.Z. Mukhametshina⁶, A.I. Khasanova⁶, A.V. Belonogov⁷, Kh.S. Musaeva⁸, O. Yu. Novikova⁹, I. Yu. Stradaeva¹⁰, I.L. Popova¹¹, S.P. Erdniev¹¹, A.K. Ivanova¹¹, A.V. Androsova¹¹, P.S. Feoktistova¹², E.S. Kuzmina¹³, E.V. Karabina¹⁴, O.V. Nekrasova¹⁵, O.V. Sekhina¹⁶, A.A. Mishchenko¹⁷, L.A. Mukova¹⁸, B.Kh. Kertiev¹⁸, G.I. Kosar¹⁹, S.N. Osodoeva²⁰, A.I. Kats²¹, R.R. Malina²¹, M.A. Lyadova²², A.A. Tryakin¹, S.A. Tyulandin¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63/2 14-ya Liniya, Rostov-on-Don 344019, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁶Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029, Republic of Tatarstan;

⁷Meds Group of Companies, Clinical Hospital No. 1 «Meds»; 2/1A Pyatnitskoe shosse 6 km, Otradnoye, Moscow region 143442, Russia;

⁸Republican Oncology Dispensary; 81 Leonova St., Grozny 366007, Chechen Republic;

⁹Regional Clinical Oncology Center; 164 Voronezhskaya St., Khabarovsk 680035, Russia;

¹⁰Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;

¹¹Saint Petersburg Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

¹²Nizhnevartovsk Oncology Dispensary; 9a Sportivnaya St., Nizhnevartovsk 628615, Russia;

¹³Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;

¹⁴Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanova St., Tula 300040, Russia;

¹⁵Multicare Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

¹⁶Oncology Dispensary No. 5, Moscow Healthcare Department; 5/1 Perervinskiy Bulvar, Moscow 109451, Russia;

¹⁷Primorsky Regional Oncology Dispensary; 57A Russkaya St., Vladivostok 690069, Russia;

¹⁸Oncology Dispensary, Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic; 23 Lermontova St., Nalchik 360000, Kabardino-Balkar Republic;

¹⁹Oncology Dispensary; 46/45 Pervomayskiy Per., Volgogradsk 347360, Russia;

²⁰Buryat Republican Oncology Dispensary; 32 Pirogova St., Ulan-Ude 670047, Russia;

²¹Oncology Dispensary; 23 Sholom-Aleykhema St., Birobidzhan 679016, Russia;

²²City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

Contacts: Mikhail Yuryevich Fedyanin fedyaninmu@mail.ru

Objective: to compare the efficacy and toxicity of aflibercept and bevacizumab in combination with FOLFIRI in second-line therapy for patients with metastatic colon cancer.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of data on patients with metastatic colon cancer treated in 9 clinics in the Russian Federation. The inclusion criteria were as follows: metastatic or locally advanced colon cancer; treatment with bevacizumab or aflibercept plus FOLFIRI in the second-line therapy. The primary outcome measure was progression-free survival (PFS). Secondary outcome measures included objective response rate and incidence of adverse events.

Results. A total of 271 patients with metastatic colon cancer who received second-line therapy with bevacizumab ($n = 81$) or aflibercept ($n = 190$) between 2014 and 2018 were selected for this study. Study groups were matched for main prognostic signs. The objective response rate was 18.1 % in the bevacizumab group and 20.5 % in the aflibercept group ($p = 0.7$). The median PFS was 5 months (95 % confidence interval 3.8–6.1) in the aflibercept group and 7 months (95 % confidence interval 0.81–2.1) in the bevacizumab group (hazard ratio 1.4; 95 % confidence interval 0.99–2.1; $p = 0.04$). Multivariate regression analysis demonstrated that the type of the targeted drug independently had no effect on PFS (hazard ratio 1.3; 95 % confidence interval 0.9–1.9; $p = 0.2$). We observed no statistically significant differences in the incidence of complications of any grades between the groups (58 % vs 72 %, $p = 0.1$). Patients receiving aflibercept were more likely to develop grade III–IV arterial hypertension (2 % vs 9.5 %) and diarrhea (0 % vs 5.4 %), whereas thrombotic complications were more common in the bevacizumab group (10 % vs 1.8 %).

Conclusion. We observed no significant differences in objective response rate and PFS between patients with metastatic colon cancer receiving bevacizumab or aflibercept in combination with FOLFIRI as second-line therapy. The toxicity profiles were different. Our findings can be used for choosing an optimal targeted drug for second-line treatment.

Key words: colon cancer, chemotherapy, aflibercept, bevacizumab, population-based study

For citation: Fedyanin M.Yu., Vladimirova L.Yu., Chubenko V.A. et al. Efficacy and toxicity of aflibercept and bevacizumab in combination with FOLFIRI in second-line therapy for metastatic colon cancer: a retrospective multicenter study. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(3–4):11–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-11-17.

Введение

Во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки в реальной клинической практике чаще применяется режим FOLFIRI (комбинация иринотекана, лейковорина, 5-фторурацила) [1]. Данный режим во 2-й линии в самостоятельном варианте определяет достижение объективного эффекта у 5–10 % больных и медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) 4–5 мес [2, 3]. При этом основной компонент комбинации, препарат иринотекан, в предклинических экспериментах показал синергетический эффект с различными таргетными препаратами, что вылилось и в положительные результаты рандомизированных исследований по применению режима FOLFIRI в комбинациях с бевацизумабом, рамуцирумабом и афлиберцептом, а также анти-EGFR моноклональных антител [4]. При этом именно в комбинации с антиангиогенными препаратами режим FOLFIRI должен чаще применяться в практике, так как именно после анти-EGFR антител или бевацизумаба в 1-й линии — в обоих случаях — назначение антиангиогенной терапии во 2-й линии определяет наибольшие показатели выживаемости пациентов [5, 6].

В реальной клинической практике РФ во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком

толстой кишки рассматривают применение бевацизумаба и афлиберцепта, а рамуцирумаб оставляют для 2-й линии терапии больных метастатическим раком желудка [7, 8]. При косвенном сравнении данных рандомизированных исследований афлиберцепт с режимом FOLFIRI показывает большую частоту достижения объективного эффекта и большую частоту развития осложнений (исследование VELOUR) [9] в сравнении с комбинацией FOLFIRI с бевацизумабом [10]. Однако напрямую эти препараты в рандомизированных исследованиях III фазы не сравнивались.

В связи с этим было инициировано исследование, целью которого было сравнение эффективности и токсичности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ проспективно ведущейся базы пациентов с метастатическим раком толстой кишки в рамках наблюдательного исследования 9 клиник 7 регионов РФ.

Критериями включения в анализ явились:

- больные метастатическим или местно-распространенным раком толстой кишки;
- проведение терапии 2-й линии по схеме FOLFIRI с включением бевацизумаба или афлиберцепта.

Учитывая, что ранее нашей группой были показаны равная эффективность биоаналога бевацизумаба фирмы «Биокад» и оригинального препарата фирмы «Roche» при раке толстой кишки во 2-й линии лечения [11] и фармакокинетическая эквивалентность в проспективном рандомизированном исследовании при немелкоклеточном раке легкого [12], разрешалось включать в исследование пациентов, которым лечение проводилось биоаналогом.

Основной критерий эффективности — ВБП, которая рассчитывалась с момента начала 2-й линии терапии до даты прогрессирования или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда у пациента не были зарегистрированы прогрессирование или смерть на момент даты последнего наблюдения, рассматривались как цензурированные события.

Вторичные критерии:

- частота достижения объективного эффекта, которая рассчитывалась как доля пациентов с полным или частичным эффектом от общего числа пациентов (оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1);
- частота развития нежелательных явлений, которая рассчитывалась как доля пациентов с нежелатель-

ными явлениями от общего числа пациентов (оценивали в соответствии с системой NCI CTC AE 5.0).

Статистическая гипотеза не выдвигалась в связи с ретроспективным анализом базы данных пациентов из наблюдательного исследования. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана—Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста, тестов Breslow—Wilcoxon, Tarone—Ware или с помощью Сох-анализа в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Многофакторный анализ признаков, влияющих на ВБП, рассчитывали с помощью регрессионного Сох-анализа. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ для обработки данных SPSS (IBM® SPSS® Statistics v.20).

Результаты

В базе пациентов был идентифицирован 271 больной метастатическим раком толстой кишки, которым в 2014–2018 гг. проводили 2-ю линию терапии с включением бевацизумаба ($n = 81$ (30 %)) и афлиберцепта ($n = 190$ (70 %)). Группы статически значимо не различались по основным прогностическим признакам. В то же время в группе бевацизумаба средний возраст пациентов был меньше, также там большему числу больных проводили адъювантную химиотерапию в анамнезе (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	FOLFIRI с бевацизумабом ($n = 81$) FOLFIRI plus bevacizumab ($n = 81$)	FOLFIRI с афлиберцептом ($n = 190$) FOLFIRI plus aflibercept ($n = 190$)	<i>p</i>
Средний возраст (мин.—макс.; σ), лет Mean age (min—max; σ), years	54 (30–75; 12)	58 (23–77; 10)	0,02
Женский пол, n (%) Females, n (%)	39 (48,0)	93 (49,0)	0,9
Индекс Т4, n (%) T4 stage, n (%)	30 (37,0)	68 (36,0)	0,9
Индекс N1–2, n (%) N1–2 stage, n (%)	48 (59,0)	108 (57,0)	0,8
Синхронные отдаленные метастазы, n (%) Synchronous distant metastases, n (%)	58 (72,0)	128 (67,0)	0,6
Адъювантная химиотерапия, n (%) Adjuvant chemotherapy, n (%)	14 (17,0)	15 (8,0)	0,03
Метастазы в печени, n (%) Liver metastasis, n (%)	64 (79,0)	142 (75,0)	0,5
Метастазы в легких, n (%) Lung metastasis, n (%)	27 (33,0)	72 (38,0)	0,5
Метастазы в костях, n (%) Bone metastasis, n (%)	6 (7,0)	9 (5,0)	0,4
Мутации в генах <i>RAS</i> или <i>BRAF</i> , n (%) Mutations in the <i>RAS</i> or <i>BRAF</i> genes, n (%)	35 (43,0)	80 (42,0)	0,9

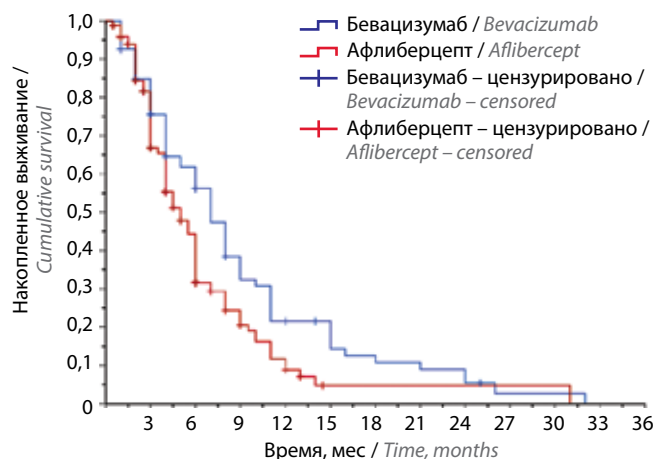
Число курсов 2-й линии было больше в группе бевацизумаба — в среднем 9 (2–29) против 6 (1–29) в группе афлиберцепта. Частота достижения объективного эффекта составила 18,1 % (15/81) в группе бевацизумаба и 20,5 % (39/190) в группе афлиберцепта ($p = 0,7$). Медиана ВБП составила 5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,8–6,1) в группе афлиберцепта и 7 мес (95 % ДИ 0,81–2,1) в группе бевацизумаба (отношение рисков (ОР) 1,4; 95 % ДИ 0,99–2,1; $p = 0,04$) (см. рисунок).

При однофакторном анализе признаков, влияющих на ВБП, наряду с типом таргетного препарата статистически значимым негативным влиянием обладали наличие мутаций в генах *RAS* или *BRAF* (ОР 1,8; 95 % ДИ 1,1–2,8; $p = 0,007$) и возраст пациента (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,01–1,2; $p = 0,03$). Многофакторный регрессионный анализ не подтвердил независимого влияния характера таргетного препарата на ВБП (ОР 1,3; 95 % ДИ 0,9–1,9; $p = 0,2$) (табл. 2).

Нежелательные явления оценены у 218 (80,4 %) пациентов. Не выявлено статистически значимых различий по частоте осложнений всех степеней (58 % против 72 %, $p = 0,1$), I–II степени (54 % против 61 %, $p = 0,6$) и III–IV степени (20 % против 22 %, $p = 0,4$) между группами бевацизумаба и афлиберцепта. Среди негематологических осложнений артериальная гипертензия III–IV степени (2 % против 9,5 %) и диарея (0 % против 5,4 %) чаще наблюдались в группе афлиберцепта. Тромботические осложнения чаще наблюдались в группе бевацизумаба (10 % против 1,8 %) (табл. 3).

Обсуждение и выводы

Нами проведено сравнение эффективности комбинаций FOLFIRI с бевацизумабом и афлиберцептом во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Не подтверждена большая ча-



Выживаемость без прогрессирования
Progression-free survival

Таблица 2. Результаты многофакторного анализа

Table 2. Results of multivariate analysis

Фактор Factor	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		p
		нижняя граница lower limit	верхняя граница upper limit	
«Дикий тип» генов <i>RAS</i> и <i>BRAF</i> <i>RAS</i> and <i>BRAF</i> wild-type	0,8	0,7	0,9	0,01
Возраст пациента Patient's age	1,0	0,9	1,0	0,5
Бевацизумаб против афлиберцепта Bepacizumab vs afibercept	1,3	0,9	1,9	0,2

стота достижений объективного эффекта при применении афлиберцепта в сравнении с данными рандомизированных исследований (19,6 % в исследовании VELOUR [9] и 5 % в исследовании ML18147) [13]. В то же время нами отмечена более высокая медиана ВБП при применении комбинации FOLFIRI с бевацизумабом, хотя эти данные не подтвердились при многофакторном анализе.

С. Torregrosa и соавт. в 2020 г. представили результаты аналогичного многоцентрового ретроспективного исследования по сравнению эффективности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии лечения после прогрессирования на фоне приема бевацизумаба с химиотерапией в 1-й линии. Всего в анализ было включено 165 пациентов в группу афлиберцепта и 181 пациент в группу бевацизумаба. Медианы общей выживаемости (ОВ) и ВБП были значимо выше в группе бевацизумаба (13,8 мес против 9,7 мес, $p < 0,0001$, и 5,5 мес против 4,7 мес, $p = 0,04$ соответственно). При многофакторном анализе выигрыш в показателях ОВ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,49–0,92; $p = 0,01$) и ВБП (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,54–0,9; $p = 0,005$) в группе бевацизумаба сохранялся. Только среди пациентов с первичной резистентностью к бевацизумабу в 1-й линии различий между бевацизумабом и афлиберцептом во 2-й линии не наблюдалось (медиана ОВ 8 мес против 9,3 мес соответственно, $p = 0,3$). Астения, диарея и гипертензия чаще наблюдались в группе с афлиберцептом, что соответствует нашим данным [14].

Наиболее крупный ретроспективный анализ был представлен в 2021 г. исследователями из Японии — в него вошли данные 3136 пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которым во 2-й линии лечения применялся режим FOLFIRI. Наименьшая ВБП была зафиксирована в группе с рамудирумабом (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,26–1,56; $p < 0,001$) и афлиберцептом (ОР 1,34;

Таблица 3. Осложнения на фоне терапии по схеме FOLFIRI с бевацизумабом или афлиберцептом, n (%)

Table 3. Complications associated with FOLFIRI plus bevacizumab or aflibercept, n (%)

Осложнение Complication	FOLFIRI с бевацизумабом (n = 50) FOLFIRI plus bevacizumab (n = 50)		FOLFIRI с афлиберцептом (n = 168) FOLFIRI plus aflibercept (n = 168)	
	I–II степень grade I–II	III–IV степень grade III–IV	I–II степень grade I–II	III–IV степень grade III–IV
Нейтропения Neutropenia	7 (14,0)	4 (8,0)	21 (12,5)	12 (7,0)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	–	0	–	1 (1,0)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	1 (2,0)	0	9 (5,0)	0
Анемия Anemia	1 (2,0)	0	7 (4,0)	0
Диарея Diarrhea	7 (14,0)	0	22 (13,0)	9 (5,4)
Стоматит Stomatitis	0	0	5 (3,0)	0
Астения Asthenia	10 (20,0)	1 (2,0)	15 (9,0)	1 (1,0)
Тошнота Nausea	10 (20,0)	0	29 (17,0)	0
Рвота Vomiting	4 (8,0)	0	8 (5,0)	0
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	8 (16,0)	1 (2,0)	45 (27,0)	16 (9,5)
Печеночная токсичность Hepatotoxicity	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Тромботические осложнения Thrombotic complications	5 (10,0)	0	3 (1,8)	0

95 % ДИ 1,09–1,66; $p = 0,02$) в сравнении с бевацизумабом. При этом длительность 1-й линии как отражение первичной резистентности к бевацизумабу не являлась предиктором эффективности афлиберцепта. Значимых различий в показателях ОВ между сравниваемыми группами получено не было. Частота развития нейтропении или фебрильной нейтропении, которые потребовали назначения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, не различалась между группами бевацизумаба, рамуцирумаба и афлиберцепта (16,4; 16,8 и 15,2 % соответственно). Также группы сравнения не различались по частоте госпитализаций вследствие осложнений (10,9; 11,9 и 6,7 % соответственно) [15].

По результатам многофакторного анализа в нашем исследовании единственным фактором, независимо влияющим на ВБП, явился мутационный статус генов *RAS* и *BRAF*. Ранее А. Ottaiano и соавт. сравнили эффективность лечения комбинацией FOLFIRI с афлиберцептом ($n = 43$) или бевацизумабом ($n = 31$) во 2-й ли-

нии в популяции больных с мутацией в генах *RAS*. И хотя длительность терапии 2-й линии с афлиберцептом была меньше в сравнении с бевацизумабом, ОВ значимо не различалась между сравниваемыми группами (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,57–1,84) [16].

Как и в других работах, основным недостатком проведенного нами анализа является его ретроспективный характер с возможным влиянием на показатели выживаемости опыта различных клиник, принимающих участие в исследовании, доступа к препарату и других факторов, которые мы не смогли учесть в нашей работе. В связи с трудностями сбора данных также не удалось представить данные по ОВ. Тем не менее в совокупности с результатами других ретроспективных работ не отмечено различий ни в выживаемости в пользу афлиберцепта во 2-й линии терапии метастатического рака толстой кишки, ни в частоте достижения объективного эффекта, ни в ВБП. Полученные данные можно учитывать при выборе таргетного препарата во 2-й линии терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shinozaki E., Makiyama A., Kagawa Y. et al. Treatment sequences of patients with advanced colorectal cancer and use of second-line FOLFIRI with anti-angiogenic drugs in Japan: A retrospective observational study using an administrative database. *PLoS One* 2021;16(2):e0246160. DOI: 10.1371/journal.pone.0246160.
- Tournigand C., André T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229–37. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.113.
- Guo W, Zhang X, Wang Y. et al. FOLFIRI versus irinotecan monodrug as second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients: An open, multicenter, prospective, randomized controlled phase III clinical study. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):abstr. 4038.
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2020 (том 10). [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Practical recommendations for pharmacotherapy of colon and rectosigmoid cancer. Malignant tumors: practical recommendations of the RUSSCO No. 3s2, 2020 (Vol. 10). (In Russ.)].
- Федянин М.Ю., Тюляндин С.А. Выбор последовательности комбинаций химиопрепаратов и моноклональных антител в лечении больных метастатическим раком толстой кишки. Злокачественные опухоли 2018;8(2):50–9. [Fedyanin M.Yu., Tyulyandin S.A. Choosing an optimal sequence of chemotherapeutic agents and monoclonal antibodies in the treatment of patients with metastatic colon cancer. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2018;8(2):50–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-50-59.
- Qiu T, Chen W, Li P. et al. Subsequent anti-VEGF therapy after first-line anti-EGFR therapy improved overall survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:465–71. DOI: 10.2147/OTT.S149110.
- Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В. и др. Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA. Медицинский совет 2020;(9):165–74. [Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V. et al. Analysis of prognostic factors affecting survival of Russian patients with disseminated gastric cancer receiving ramucirumab as second-line therapy in the RAMSELGA study. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council 2020;(9):165–74. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174.
- Tryakin A., Perminova E., Stroyakovskiy D. et al. Ramucirumab in the treatment of refractory metastatic gastric cancer: Results from the RamSelGa trial. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v306, v307.
- 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;30(28):3499–506.
- Beretta G.D., Petrelli F., Stinco S. et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol* 2013;30(1):486. DOI: 10.1007/s12032-013-0486-y.
- Федянин М.Ю., Моисеенко Ф.В., Лядова М.А. и др. Независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба во 2-й линии лечения метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(1):11–20. [Fedyanin M.Yu., Moiseenko F.V., Lyadova M.A. et al. Toxicity and efficacy of biosimilar bevacizumab in the second-line therapy for metastatic colon cancer in routine clinical practice: results of an independent observational study. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya* = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(1):11–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-11-20.
- Орлов С.В., Фогт С.Н., Шустова М.С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба — новые возможности эффективной терапии больных неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине 2015;2(4):132–36. [Orlov S.V., Fogt S.N., Shustova M.S. Successful approval of biosimilar bevacizumab produced in the Russian Federation: new opportunities for effective therapy in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine* = Research and Practice in Medicine 2015;2(4):132–36. (In Russ.)].
- Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29–37.
- Torregrosa C., Pernot S., Perret A. et al. Bevacizumab (bev) continuation with FOLFIRI or switch to aflibercept (afl) with FOLFIRI as second-line treatment (L2) after first line of FOLFOX-bev (L1) for metastatic colorectal cancer (mCRC): An AGO multicenter study. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S426.
- Yamazaki K., Yuki S., Ok E. et al. Real-world evidence on second-line treatment of metastatic colorectal cancer using fluoropyrimidine, irinotecan, and angiogenesis inhibitor. *Clin Colorectal Cancer* 2021;20(3):e173–e184. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.03.001.
- Ottiano A., Capozzi M., Tafuto S. et al. Folfiri–aflibercept vs. folfiri–bevacizumab as second line treatment of RAS mutated metastatic colorectal cancer in real practice. *Front Oncol* 2019;9:766.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.А. Тюляндин / S.A. Tyulyandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 01.10.2021. **Принята к публикации:** 25.10.2021.

Article submitted: 01.10.2021. **Accepted for publication:** 25.10.2021.