

Метаанализ исследований по сравнению эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF

М.Ю. Федянин^{1,2,3,✉}, e-mail: fedianinmu@mail.ru, Е.М. Полянская¹, Х.Х.-М. Эльснукеева¹, А.А. Трякин^{1,4,5}, И.А. Покатаев^{1,6}, А.А. Буланов¹, С.А. Тюляндин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3

³ Городская клиническая больница №40; 129301, Россия, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8

⁴ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

⁵ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 4

⁶ Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, Бауманская ул., д. 17/1

Резюме

Введение. В соответствии с современными рекомендациями комбинация FOLFOXIRI с бевацизумабом является предпочтительной в первой линии терапии больных с метастатическим раком толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*. Однако данные рекомендации исходят из поданализа одного рандомизированного исследования (TRIBE), которое включало 28 пациентов. Целью нашего исследования явилось сравнение эффективности режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX, FOLFIRI) с бевацизумабом в первой линии терапии метастатического рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*.

Материалы и методы. Проведен поиск статей и тезисов в базах данных PubMed, ASCO и ESMO, опубликованных до мая 2020 г. и содержащих информацию о результатах проспективных рандомизированных исследований по сравнению режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX или FOLFIRI) с таргетной терапией, в которых указана эффективность в зависимости от наличия мутаций в гене *BRAF*. Первичным критерием эффективности явилось отношение рисков прогрессирования или смерти (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Проведен метаанализ с помощью программы Review Manager версии 5.3.

Результаты. Критериям отбора (CHARTA, STEAM, TRIBE, TRIBE2, VISNU, METHEP2) соответствовали 6 исследований, которые включили данные 158 пациентов с мутацией *BRAF* (82 (52%) больным проводился режим FOLFOXIRI и 76 (48%) – режимы FOLFOX или FOLFIRI). По результатам метаанализа не выявлено различий между режимами в отношении улучшения выживаемости без прогрессирования (ОР 0,89, 95% ДИ 0,64–1,23; $p = 0,48$; $I^2 = 0\%$, p для гетерогенности 0,63; пять исследований) или достижения объективного эффекта (ОШ 2,07, 95% ДИ 0,37–2,19; $I^2 = 71\%$, p для гетерогенности 0,06; $p = 0,48$; два исследования) или достижения объективного эффекта (ОШ 2,07, 95% ДИ 0,61–7,06; $p = 0,24$; $I^2 = 27\%$, p для гетерогенности 0,26; три исследования).

Выводы. Комбинация FOLFOXIRI с таргетным препаратом не имеет преимуществ по сравнению с FOLFOX или FOLFIRI с таргетным препаратом при метастатическом раке толстой кишки и мутацией в гене *BRAF*. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований в данной популяции больных для определения оптимального режима лечения первой линии.

Ключевые слова: рак толстой кишки, mBRAF, FOLFOXIRI, бевацизумаб, метаанализ

Для цитирования: Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Эльснукеева Х.Х.-М., Трякин А.А., Покатаев И.А., Буланов А.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований по сравнению эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF. *Медицинский совет.* 2020;(20):125–132. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-125-132.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

FOLFOXIRI versus FOLFOX or FOLFIRI with targeted therapy in patients with mutant BRAF metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis

Mikhail Yu. Fedyanin^{1,2,3,✉}, e-mail: fedianinmu@mail.ru, Elizaveta M. Polyanskaya¹, Heda H.-M. Elsnukaeva¹, Alexey A. Tryakin^{1,4,5}, Ilya A. Pokataev^{1,6}, Anatoly A. Bulanov¹, Sergei A. Tjulandin¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Bldg. 3, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ City Clinical Hospital No. 40; 8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 129301, Russia

⁴ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

⁵ Bashkir State Medical University; 47, Zaki Validi St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

⁶ City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

Abstract

Introduction. Based on the subgroup analysis of the TRIBE study FOLFOXIRI with bevacizumab is the recommended option for patients (pts) with mBRAF metastatic colorectal cancer (mCRC) in the 1st line. However, subgroup analysis of other studies showed conflicting results. Therefore, we performed systemic review and meta-analysis to compare efficacy FOLFOXIRI and doublets with targeted therapy in pts with mBRAF mCRC in terms of progression free survival (PFS), objective response rate (ORR) and overall survival (OS).

Methods. We performed a search of all prospective randomized studies in PubMed, ASCO and ESMO congresses for all years before May, 2020, compared FOLFOXIRI plus bevacizumab or anti-EGFR antibodies and FOLFOX or FOLFIRI with targeted agents at the 1st line with information of the BRAF status. Primary outcome was hazard ratio (HR) for PFS and 95% confidence interval (CI); secondary – HR for OS and odds ratio (OR) for ORR. Fixed effects were used for analysis. Meta-analysis was conducted by Review Manager Ver. 5.3.

Results. We identified 6 trials (CHARTA, STEAM, TRIBE, TRIBE2, VISNU, METHEP2), which included 158 pts with mBRAF (FOLFOXIRI – 82 (52%) and doublets – 76 (48%). According to results of the meta-analysis there was a tendency for higher ORR in pts with FOLFOXIRI (OR 2.07, 95% CI 0.61–7.06; $p = 0.24$; $I^2 = 27\%$, p for heterogeneity 0.26; 3 trials). However we didn't find any significant improvement in PFS (HR 0.89, 95% CI 0.64–1.23; $p = 0.48$; $I^2 = 0\%$, p for heterogeneity 0.63; 5 trials) or OS (HR 0.9, 95% CI 0.37–1.19; $p = 0.048$; $I^2 = 71\%$, p for heterogeneity 0.06; 2 trials) in the group of triplet.

Conclusions. FOLFOXIRI with targeted therapy did not show significant improvement in the PFS and OS in pts with mBRAF compared with FOLFOX or FOLFIRI with targeted antibodies. A prospective randomized trial is needed to determine the optimal chemotherapy regimen at the 1st line for pts with mBRAF mCRC.

Keywords: colorectal cancer, mBRAF, FOLFOXIRI, bevacizumab, meta-analysis

For citation: Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Elsnukaeva H.H.M., Tryakin A.A., Pokataev I.A., Bulanov A.A., Tjulandin S.A. FOLFOXIRI versus FOLFOX or FOLFIRI with targeted therapy in patients with mutant BRAF metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(20):125–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-125-132.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Частота мутации в гене *BRAF*, а именно V600 как наиболее патогенной, при раке толстой кишки, по данным различных исследований, колеблется от 1 до 14,5%, несколько реже она встречается в странах Азиатского региона – 4,4–7% [1–4]. Выделение данной субпопуляции больных при метастатическом раке толстой кишки обусловлено в первую очередь агрессивным течением болезни [5] и неблагоприятным прогнозом: медиана продолжительности жизни с момента начала первой линии терапии составляет в академических центрах 11,7 мес. [6], а по данным популяционного исследования США и Канады – всего 6 мес. [4, 7]. С другой стороны, клиническая значимость данной альтерации при раке толстой кишки обусловлена первичной резистентностью к применению антиEGFR-антител, что значительно ограничивает опцию лечения данной субпопуляции пациентов [5, 8, 9].

Такая непродолжительная выживаемость пациентов на стандартной терапии определила необходимость поиска эффективных режимов химиотерапии первой линии, в частности FOLFOXIRI с бевацизумабом. Ее применение у 25 пациентов с мутацией в гене *BRAF* в рамках нерандомизированного исследования II фазы позволило достичь медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в 11,8 мес., а общей выживаемости (ОВ) – в 24,1 мес. При этом частота объективных эффектов (ОЭ) составила 72% [10]. В проспективном рандомизированном исследовании III фазы TRIBE, в котором сравнивались режимы FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFIRI с бевацизумабом в первой линии лечения, участвовало 28 пациентов с мутацией в гене *BRAF*. Применение 5-компонентного режима (FOLFOXIRI + бевацизумаб) было ассоциировано с более высокими показателями медианы ОВ в сравне-

нии с режимом «FOLFIRI + бевацизумаб» (19,1 против 10,8 мес., ОР 0,55; 95% ДИ 0,24–1,23) [11]. Тем не менее данный режим сопровождался высокой частотой осложнений III–IV степени, что ограничивает возможность его применения и позволяет назначать лишь пациентам с хорошим соматическим статусом.

Именно результаты этих двух работ с небольшим числом пациентов, учитывая невысокую частоту встречаемости данного генетического нарушения в опухоли, определили включение режима FOLFOXIRI с бевацизумабом в качестве первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки с мутацией в гене *BRAF* в рекомендации по лечению многих стран [12, 13]. Однако последующие аналогичные поданализы не всегда подтверждали находки исследования TRIBE [14, 15]. В связи с этим целью настоящей работы явилось проведение метаанализа исследований по сравнению эффективности режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX, FOLFIRI) с таргетной терапией в первой линии лечения метастатического рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск статей и тезисов в базе данных PubMed по различным комбинациям слов: “colon cancer”, “colorectal cancer”, “rectal cancer”, “CRC”, “mCRC” или “colon neoplasms” [MeSH terms], “rectal neoplasms” [MeSH terms], “colorectal neoplasms” [MeSH terms] и “braf”, “mutations” и “FOLFOXIRI”. Проведен поиск всех статей, опубликованных до мая 2020 г. Компьютерный поиск был дополнен изучением списков литературы, включавших обзорные статьи и оригинальные работы, а также тезисы, представленные на конференциях ASCO и ESMO.

Критерии включения:

- Рандомизированные проспективные исследования по сравнению режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX или FOLFIRI) с таргетной терапией в первой линии лечения метастатического рака толстой кишки;
- в работах должна быть указана эффективность в зависимости от наличия мутаций в гене *BRAF*.

Критерии исключения:

- Не включались в анализ работы, где сравнивались режимы FOLFOXIRI и двойные комбинации без таргетной терапии;
- не включались в анализ работы, где сравнивались режимы FOLFOXIRI и FOLFOXIRI с таргетной терапией.

Первичным критерием эффективности явилось отношение рисков прогрессирования или смерти (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Вторичными критериями эффективности являлись ОВ в виде отношения рисков смерти с 95% ДИ, а также отношение шансов (ОШ) достижения объективного эффекта с 95% ДИ.

Диаграмма отбора исследований для анализа сравнения режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX или FOLFIRI) с таргетной терапией, в которых указана эффективность в зависимости от наличия мутаций в гене *BRAF*, представлена на *рис. 1*.

- **Рисунок 1.** Диаграмма отбора исследований для метаанализа
- **Figure 1.** Diagram for selecting studies for meta-analysis

**Статистический анализ**

Различия в ВБП и ОВ представляли в виде отношения рисков смерти сравниваемых групп и 95% ДИ к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$)

метод generic inverse variance с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. При гетерогенности результатов исследований применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график (со значениями стандартной ошибки (log OP) по оси ординат и отношением рисков (OP)).

Метаанализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В метаанализ работ, в которых проводилось сравнение режимов FOLFOXIRI или двойных комбинаций с таргетной терапией у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене *BRAF*, вошли 6 работ: в 5 исследованиях доложены данные по ВБП, в 3 – данные по частоте объективных эффектов, в 2 – данные по ОВ. Исключены из анализа работы по сравнению режима FOLFOXIRI с антиEGFR-антителами и FOLFOXIRI (VOLFI и FOCULUM) (*рис. 1, табл.*). Всего в совокупный анализ включены данные 157 пациентов, из них 82 (52%) проводился режим FOLFOXIRI с таргетной терапией и 75 (48%) – режимы FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией.

Характеристика исследований представлена в *таблице*.

Обзор исследований

В исследовании TRIBE проводилось сравнение эффективности режима FOLFOXIRI с бевацизумабом и комбинации FOLFIRI с бевацизумабом в первой линии у 508 больных метастатическим раком толстой кишки. При медиане наблюдения 48,1 мес. применение многокомпонентного режима определило достижение медианы ОВ в 29,8 мес. против 25,8 мес. в группе FOLFIRI с бевацизумабом (ОР 0,8, 96% ДИ 0,65–0,98, $p = 0,03$), медианы ВБП 12,3 против 9,7 мес. (ОР 0,77, 95% ДИ 0,65–0,93, $p = 0,006$) и частоты ОЭ (65% против 54%, ОШ 1,59, 95% ДИ 1,1–2,28, $p = 0,013$). При этом ОВ в группе *mBRAF* (у всех пациентов была мутация в 600-м кодоне гена) составила 13,8 мес. против 37,7 мес. в группе *wtRAS/wtBRAF* и 25,6 мес. в группе *mRAS* (ОР 2,79, 95% ДИ 1,75–4,46, $p < 0,0001$). В то же время среди пациентов с мутацией в гене *BRAF* применение режима FOLFOXIRI с бевацизумабом у 16 больных незначимо увеличило медиану ОВ в сравнении с 12 больными, которым проводилась терапия по схеме FOLFIRI с бевацизумабом (19 мес. против 10,7 мес., ОР 0,54, 95% ДИ 0,24–1,2; $p = 0,13$), а также медиану ВБП (7,5 против 5,5 мес.; ОР 0,57, 95% ДИ 0,27–1,23) и частоту ОЭ (56% против 42%, ОШ 1,82, 95% ДИ 0,38–8,78) [11].

В исследовании STEAM 280 пациентов с метастатическим раком толстой кишки были рандомизированы на группы: с применением комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом, с альтернирующим назначением комбинаций FOLFIRI/FOLFOX с бевацизумабом и контрольную группу с FOLFOX с бевацизумабом. Назначение режима FOLFOXIRI

- **Таблица.** Характеристика исследований, вошедших в метаанализ
- **Table.** Characteristics of studies included in the meta-analysis

Исследование	Дизайн исследования	Число больных с mBRAF, которым проводилась терапия FOLFOXIRI	Число больных с tBRAF, которым проводилась терапия FOLFOX/FOLFIRI	ВБП (ОР, 95% ДИ)	ОВ (ОР, 95% ДИ)	ОЭ (ОШ 95% ДИ)
TRIBE [11]	Проспективное, рандомизированное III фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFIRI + бев.)	16	12	0,57 (0,27–1,22)	0,54 (0,24–1,21)	1,82 (0,38–8,72)
STEAM [14]	Проспективное, рандомизированное II фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFOX + бев.)	4	4	0,8 (0,21–3,09)	-	0,82 (0,08–8,96)
TRIBE2 [15]	Проспективное, рандомизированное III фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFOX + бев.)	33	33	1,13 (0,71–1,79)	1,35 (0,79–2,3)	-
CHARTA [16]	Проспективное, рандомизированное II фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFOX + бев.)	8	5	0,72 (0,25–2,07)	-	-
VISNU [17]	Проспективное, рандомизированное III фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFIRI + бев.)	16	17	0,83 (0,37–1,86)	-	-
METHEP2 [18]	Проспективное, рандомизированное II фазы (FOLFOXIRI + бев./цет. против FOLFIRI/FOLFOX + бев./цет.)	5	4	-	-	26,84 (0,85–845,17)

ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, бев. – бевацизумаб, цет. – цетуксимаб.

с бевацизумабом значительно улучшило медиану ВБП (с 9,5 до 11,7 мес., ОР 0,7; 90% ДИ 0,5–0,9, $p < 0,01$), но не ОВ (с 31 до 34 мес., ОР 0,8, 95% ДИ 0,5–1,2, $p = 0,2$) в сравнении с режимом FOLFOX с бевацизумабом. Также незначимо увеличилась частота ОЭ (с 62,1 до 72%, ОШ 1,6, 95% ДИ 1,0–2,7, $p = 0,132$) и частота метастазэктомий (с 8,4 до 17,2%). В исследовании всего у 8 пациентов выявлена мутация в гене *BRAF*. Наличие мутации было значимо ассоциировано с ухудшением ОВ в сравнении с диким типом гена *BRAF* (ОР 2,0, 95% ДИ 1,4–2,7). При этом значимых различий при применении классического режима FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFOX с бевацизумабом получено не было ни в отношении ВБП (ОР 0,8, 95% ДИ 0,21–3,09), ни в отношении ОВ (ОР 0,82, 95% ДИ 0,08–8,96). Данных по частоте ОЭ в этой субпопуляции пациентов не представлено [14].

В исследовании TRIBE2 проводилось сравнение эффективности режима FOLFOXIRI с бевацизумабом в первой и во второй линиях лечения и последовательного назначения FOLFOX с бевацизумабом в первой линии и комбинации FOLFIRI с бевацизумабом во второй линии у 679 больных метастатическим раком толстой кишки. Отмечено значимое увеличение ВБП в первой линии (12 против 9,8 мес., ОР 0,74, 95% ДИ 0,63–0,88, $p < 0,001$) и ОВ (27,6 против 22 мес., ОР 0,81, 95% ДИ 0,67–0,98, $p = 0,033$) при применении интенсифицированного режима. Среди пациентов с мутацией в гене *BRAF* ($n = 66$) не отмечено улучшения ВБП в первой линии и ОВ при применении режима FOLFOXIRI с бевацизумабом в сравнении с комбинацией FOLFOX с бевацизумабом (ОР 1,02, 95% ДИ 0,61–1,71, $p > 0,05$ и ОР 1,35, 95% ДИ 0,79–2,3, $p > 0,05$ соответственно). Данных по частоте ОЭ в этой субпопуляции пациентов не представлено [15].

В исследовании CHARTA 250 пациентов с метастатическим раком толстой кишки были рандомизированы между применением комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFOX с бевацизумабом. ВБП, ОВ и частота

объективных эффектов не различались между пятикомпонентным режимом химиотерапии и тройной комбинацией: 12 против 10,3 мес. (ОР 95% ДИ, $p = 0,17$), 28 против 24 мес. (ОР, 95% ДИ, $p = 0,39$) и 69% против 60% ($p = 0,16$) соответственно. Среди пациентов с мутацией в гене *BRAF* ($n = 13$) медиана ВБП составила 10,1 мес. при применении режима FOLFOXIRI с бевацизумабом и 7,8 мес. при применении комбинации FOLFOX с бевацизумабом (ОР 0,72, 95% ДИ 0,25–2,07, $p = 0,61$). Данных по ОВ и частоте ОЭ в этой субпопуляции пациентов не представлено [16].

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования VISNU-1, в котором авторы сравнили эффективность применения FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFOX с бевацизумабом в популяции больных метастатическим раком толстой кишки с неблагоприятным прогнозом (наличие более трех циркулирующих в крови опухолевых клеток на 7 мл плазмы крови) ($n = 372$). Применение интенсифицированного режима химиотерапии привело к значимому увеличению ВБП (медианы – 12,4 против 9,2 мес., ОР 0,64, 95% ДИ 0,49–0,82, $p = 0,0006$), но не частоты ОЭ (59% против 52%, ОШ 0,74, 95% ДИ 0,49–1,14, $p = 0,1685$) или ОВ (медианы – 21,7 против 17,6 мес., ОР 0,84, 95% ДИ 0,66–1,06, $p = 0,1407$). При этом среди пациентов с *mBRAF* у 17 проводился режим FOLFOXIRI, а у 16 – FOLFOX с таргетным препаратом. При этом улучшения ВБП от применения интенсифицированного режима не отмечено (ОР 0,829, 95% ДИ 0,37–1,859). Данных по ОВ и частоте ОЭ в этой субпопуляции пациентов не представлено [17].

В исследовании UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP2) было рандомизировано 256 пациентов с изолированными неоперабельными метастазами рака толстой кишки в печени: 130 пациентам проводилась терапия FOLFOXIRI (50 – с бевацизумабом и 80 – с цетуксимабом) и 126 пациентам – FOLFOX ($n = 70$: 27 – с бевацизумабом и 43 – с цетуксимабом) или FOLFIRI ($n = 56$: 26 – с бевацизумабом и 30 – с цетуксимабом). Медиана

ОВ была статистически незначимо выше в группе FOLFOXIRI – 42,9 против 37,8 мес. в группе двойных комбинаций (ОР 0,8, 95% ДИ 0,56–1,16, $p = 0,24$). Аналогичные данные были достигнуты и в отношении ВБП: 12,8 против 11,5 мес. (ОР $p = 0,73$). И хотя данных по частоте ОЭ в общей популяции пациентов в зависимости от режима химиотерапии не представлено, отмечено увеличение частоты резекций печени при применении FOLFOXIRI R0/1 до 56,9% в сравнении с режимами FOLFOX или FOLFIRI – 48,4% (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,1–2,7, $p < 0,02$) [19]. В исследование было включено 9 пациентов с мутацией в гене *BRAF* (одному пациенту проводилась терапия бевацизумабом и восьми – цетуксимабом). Медиана ВБП в группе FOLFOXIRI составила 6,1 мес. против 1,8 мес. в группе FOLFOX/FOLFIRI, а ОВ – 21,3 против 6,6 мес. соответственно (данных по ОР не представлено). У 4 из 5 пациентов в группе FOLFOXIRI был зарегистрирован ОЭ, в контрольной группе ОЭ не зарегистрировано [18].

Результаты метаанализа

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ в отношении ВБП, показал отсутствие значимых различий – $p = 0,63$ ($I^2 = 0\%$). При этом не выявлено различий между режимами в отношении ВБП (ОР 0,89, 95% ДИ 0,64–1,23; $p = 0,48$; 5 исследований, *рис. 2*).

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ в отношении ОВ, показал при-

сутствие различий – $p = 0,06$ ($I^2 = 71\%$). При этом не выявлено различий между режимами в отношении ОВ (ОР 0,9, 95% ДИ 0,37–2,19; $p = 0,48$; 2 исследования, *рис. 3*).

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ в отношении шанса достижения ОЭ, показал отсутствие значимых различий – $p = 0,26$ ($I^2 = 27\%$). При этом не выявлено различий между режимами в отношении ОЭ (ОШ 2,07, 95% ДИ 0,61–7,06; $p = 0,24$; 3 исследования, *рис. 4*).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам метаанализа нами не обнаружено влияния интенсификации первой линии системной терапии на увеличение ВБП, ОВ и частоты ОЭ в подгруппе пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене *BRAF*. Такие находки не удивительны, т. к. в исследовании TRIBE, результаты поданализа которого и были причиной включения режима FOLFOXIRI с бевацизумабом в алгоритмы терапии метастатического рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*, было всего 28 пациентов, что обуславливало высокую вероятность получения случайных находок. Известно, что чем больше включается факторов при проведении подгрупповых анализов, тем выше вероятность получения ложноположительных результатов. Так, при изучении 10 факторов риск хотя бы одного ложноположительного результата

● **Рисунок 2.** Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП пациентов с mBRAF в зависимости от режима терапии (5 исследований)

● **Figure 2.** Forest plot of a meta-analysis of studies comparing the PFS in mBRAF patients depending on therapy regimen (5 studies)



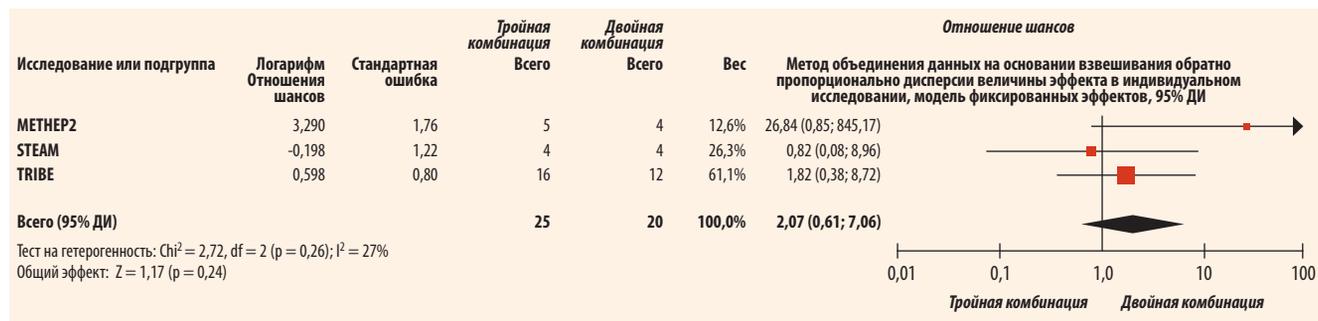
● **Рисунок 3.** Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП пациентов с mBRAF в зависимости от режима терапии (2 исследования)

● **Figure 3.** Forest plot of a meta-analysis of studies that compared the PFS in mBRAF patients depending on therapy regimen (2 studies)



● **Рисунок 4.** Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОЭ у пациентов с mBRAF в зависимости от режима терапии (3 исследования)

● **Figure 4.** Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OE in mBRAF patients depending on the therapy regimen (3 studies)



достигает 40% [20]. Примером аналогичных ложнопозитивных выводов может служить история с эффективностью антиEGFR-моноклональных антител у пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией в гене *BRAF*. Например, при совместном анализе результатов исследований CRYSTAL и OPUS авторы отметили, что добавление цетуксимаба к химиотерапии было ассоциировано со значимым увеличением ОБ (ОР 0,81, $p = 0,0062$), ВБП (ОР 0,66, $p < 0,001$) и частоты ОЭ (ОР 2,16, $p < 0,0001$) [21]. Подчеркнем, что число больных, вошедших в поданализ, составило всего 70 человек и в группе больных с мутацией в гене *BRAF*, получавших цетуксимаб, чаще встречались пациенты с ECOG 0–1 и изолированным метастатическим поражением печени в сравнении с группой без цетуксимаба. Несмотря на это, в течение многих лет антиEGFR-антитела рекомендовались к применению в первой линии в комбинации с FOLFOX или FOLFIRI при мутации в гене *BRAF*. Понадобилось проведение трех метаанализов, доказавших, что мутация в гене *BRAF* при раке толстой кишки является негативным предиктивным фактором эффективности цетуксимаба или панитумумаба, и только в 2019 г. рекомендации NCCN были изменены.

Первоначальной целью нашего метаанализа было сравнение FOLFOXIRI и двойных комбинаций химиотерапии в сочетании не только с бевацизумабом, но и антиEGFR-антителами. Но при изучении литературы не удалось найти исследований, за исключением единственного, в котором изучались бы схемы с цетуксимабом или панитумумабом. Только в исследовании METHEP2 было включено 5 пациентов, которым проводилась терапия с цетуксимабом. В то же время в литературе имеются две рандомизированные работы по сравнению FOLFOXIRI с и без антиEGFR-антител. В исследовании с цетуксимабом (FOCLUM) не включались пациенты с мутацией в гене *BRAF* [22]. В исследовании VOLFI сравнивались режимы с панитумумабом. В последней работе 16 пациентов имели мутацию в гене *BRAF* (из них у двух – не V600). Авторы отметили, что добавление к FOLFOXIRI панитумумаба значимо увеличивало шанс достижения ОЭ (ОШ 14,93, 95% ДИ 1,03–200), но не влияло ни на ВБП (ОР 1,12, 95% ДИ 0,36–3,51), ни на ОБ (ОР 1,36, 95% ДИ 0,42–1,9) [23].

Основным недостатком нашего исследования является отсутствие данных по ОБ для пациентов с *BRAF*-мутацией, т.к. они отсутствуют в публикациях большинства исследований, сравнивавших режим FOLFOXRI с бевацизумабом против FOLFOX или FOLFIRI с бевацизумабом (OLIVIA, CHARTA, STEAM). Однако в 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа индивидуальных данных пациентов из 5 рандомизированных исследований (OLIVIA, CHARTA, STEAM, TRIBE и TRIBE2), где была представлена информация по ОБ интересующей нас субпопуляции больных раком толстой кишки. Исследователям удалось собрать данные по 61 пациенту, которому проводилась терапия FOLFOXIRI с бевацизумабом, и 54 больным в контрольной группе при мутации в гене *BRAF*. Как и в нашей работе, не было выявлено улучшения ОБ при применении интенсифицированного режима системной терапии в первой линии как в общей популяции больных с мутацией в гене *BRAF*, так и при мутации и локализации опухоли в правых отделах (ОР 1,11, 95% ДИ 0,75–1,73 и ОР 0,82, 95% ДИ 0,56–1,25). В отношении ВБП и ОЭ при мутации в гене *BRAF* на меньшем, чем в нашем анализе, числе пациентов также показано отсутствие преимуществ интенсификации лечения (ОР 0,84, 95% ДИ 0,56–1,25 и ОШ 1,42, 95% ДИ 0,68–2,97), даже при локализации опухоли в правых отделах (0,82, 95% ДИ 0,5–1,33 и ОШ 1,21, 95% ДИ 0,49–3,0) [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты двух метаанализов позволяют убедительно говорить о том, что комбинация FOLFOXIRI с бевацизумабом больше не является вариантом выбора первой линии терапии метастатического рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*, а применение режима двойных комбинаций с бевацизумабом видится более предпочтительным. Однако, учитывая, что полученные выводы основаны на результатах подгрупповых анализов, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований в данной популяции больных для определения оптимального режима лечения первой линии.



Поступила / Received 29.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2020
Принята в печать / Accepted 28.10.2020

- Li H.T., Lu Y.Y., An Y.X., Wang X., Zhao Q.C. KRAS, BRAF and PIK3CA mutations in human colorectal cancer: relationship with metastatic colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2011;25(6):1691–1697. doi: 10.3892/or.2011.1217.
- Nakanishi R., Harada J., Tuul M., Zhao Y., Ando K., Saeki H. et al. Prognostic relevance of KRAS and BRAF mutations in Japanese patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(6):1042–1048. doi: 10.1007/s10147-012-0501-x.
- Bae J.M., Kim J.H., Cho N.-Y., Kim T.Y., Kang G.H. Prognostic implication of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancers depends on tumour location. *Br J Cancer.* 2013;109(4):1004–1012. doi: 10.1038/bjc.2013.430.
- Cheng H.H., Lin J.K., Chen W.S., Jiang J.K., Yang S.H., Chang S.C. Clinical significance of the BRAFV600E mutation in Asian patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(9):1173–1181. doi: 10.1007/s00384-018-3095-6.
- Yuan Z.X., Wang X.Y., Qin Q.Y., Chen D.F., Zhong Q.H., Wang L., Wang J.P. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e65995. doi: 10.1371/journal.pone.0065995.
- Modest D.P., Ricard I., Heinemann V., Hegewisch-Becker S., Schmiegel W., Porschen R. et al. Outcome according to KRAS, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016;27(9):1746–1753. doi: 10.1093/annonc/mdw261.
- Chu J.E., Johnson B., Morris V.K., Raghav K.P.S., Swanson L., Lim H.J. et al. Population-based screening for BRAF V600E in metastatic colorectal cancer (mCRC) to reveal true prognosis. *J Clin Oncol.* 2019;37(15 Suppl.):3579–3579. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3579.
- Mao C., Liao R.Y., Qiu L.X., Wang X.W., Ding H., Chen Q. BRAF V600E mutation and resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2011;38(4):2219–2223. doi: 10.1007/s11033-010-0351-4.
- Xu Q., Xu A.T., Zhu M.M., Tong J.L., Xu X.T., Ran Z.H. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a metaanalysis. *J Dig Dis.* 2013;14(8):409–416. doi: 10.1111/1751-2980.12063.
- Loupakis F., Cremolini C., Salvatore L., Masi G., Sensi E., Schirripa M. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):57–63. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.024.
- Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C., Lupi C., Sensi E., Lonardi S. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1306–1315. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
- Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(3 Suppl.):iii1–iii9. doi: 10.1093/annonc/mdu260.
- Федянин М., Ачкасов С., Болотина Л., Гладков О., Глебовская В., Гордеев С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Экокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2019;9(3s2):324–364. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-21.pdf>. Fedyanin M., Achkasov S., Bolotina L., Gladkov O., Glebovskaya V., Gordeev S. et al. Practice guidelines for the treatment of colon and rectosigmoid junction cancer. *Malignant tumors: Practical Guidelines RUSSCO.* 2019;3s2(9):324–364. (In Russ) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-21.pdf>.
- Hurwitz H.I., Tan B.R., Reeves J.A., Xiong H., Somer B., Lenz H.J. et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist.* 2019;24(7):921–932. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0344.
- Cremolini C., Antoniotti C., Rossini D., Lonardi S., Loupakis F., Pietrantonio F. et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):497–507. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30862-9.
- Schmol H.-J., Meinert F.M., Cygon F., Garlipp B., Junghans C., Leithäuser M. et al. "CHARTA": FOLFOX/bevacizumab vs FOLFIRI/bevacizumab in advanced colorectal cancer – Final results, prognostic and potentially predictive factors from the randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 Suppl.):3533–3533. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3533.
- Sastre J., Vieitez J.M., Gomez-Espana M.A., Calle S.G., Salvia A.S., Suarez B.G. et al. Randomized phase III study comparing FOLFOX + bevacizumab versus folfoxiri + bevacizumab (BEV) as 1st line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with ≥ 3 baseline circulating tumor cells (bCTCs). *J Clin Oncol.* 2019;37(15 Suppl.):3507–3507. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3507.
- Lopez-Crapez E., Adenis A., Thezenas S., Assenat E., Francois E., Guimbaud R. et al. FOLFIRINOX plus cetuximab (CET) or bevacizumab (BEV) in patients (pts) with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) with BRAF mutated (mut) tumors: A subgroup analysis of the UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP2) trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):3548–3548. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3548.
- Lopez-Crapez E., Adenis A., Thezenas S., Guimbaud R., Ghiringhelli F., Blas A.M. et al. Induction chemotherapy (CT) with FOLFIRINOX or FOLFOX/FOLFIRI, plus cetuximab (CET) or bevacizumab (BEV) (by RAS status), in patients (pts) with primarily unresectable colorectal liver metastases (CRLM): Results of the randomized UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP-2) trial. *Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):3535. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3535.
- Lagakos S.W. The challenge of subgroup analyses – reporting without distorting. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1667–1669. doi: 10.1056/NEJMp068070.
- Bokemeyer C., Van Cutsem E., Rougier P., Ciardiello F., Heeger S., Schlichling M. et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1466–1475. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.057.
- Hu H., Wang K., Wang W., Qiu M., Lin R., Zhang H. et al. mFOLFOXIRI with or without cetuximab as conversion therapy in patients with RAS/BRAF wild-type unresectable liver metastases colorectal cancer: The FOCULM study. *J Clin Oncol.* 2020;38(4 Suppl.):99–99. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.99.
- Modest D.P., Martens U.M., Riera-Knorrenschild J., Greeve J., Florschütz A., Wessendorf S. et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3401–3411. doi: 10.1200/JCO.19.01340.
- Cremolini C., Antoniotti C., Stein A., Bendell J., Gruenberger T., Rossini D. et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3314–3324. doi: 10.1200/JCO.20.01225.

Информация об авторах:

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; доцент кафедры онкологии и гематологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3; Городская клиническая больница №40; 129301, Россия, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8; ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN-код: 4381-5628; e-mail: fedyaninmu@mail.ru

Полянская Елизавета Максимовна, аспирант онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-7193-1169; e-mail: lazimira@mail.ru

Эльснукеева Хеда Хас-Магомедовна, аспирант онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: elsnukeeva1992@mail.ru

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; заведующий отделением «дневной стационар по онкологическому профилю», Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; доцент кафедры онкологии и патологической анатомии института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 47; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 6505503514; SPIN-код: 7708-5775; e-mail: atryakin@mail.ru

Покатаев Илья Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, Бауманская ул., д. 17/1; ORCID: 0000-0001-9864-3837; e-mail: pokia@mail.ru

Буланов Анатолий Анатольевич, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: a_bulanov@mail.ru

Тюляндин Сергей Алексеевич, профессор, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-9807-2229; e-mail: stjulandin@gmail.com

Information about the authors:

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of Department of Oncology and Hematology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Bldg. 3, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; City Clinical Hospital No. 40; 8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 129301, Russia; ORCID: 0000-0001-5615-7806; e-mail: fedianinmu@mail.ru

Elizaveta M. Polyanskaya, Postgraduate Student, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-7193-1169; e-mail: lazimira@mail.ru

Heda H.-M. Elsnukaeva, Postgraduate Student, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: elsnukaeva1992@mail.ru

Alexey A. Tryakin, Dr. of Sci. (Med.), Lead Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of Day Oncology Unit of Hospital, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Associate Professor of Department of Oncology with Oncology and Pathological Anatomy Modules, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 47, Zaki Validi St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 6505503514; e-mail: atryakin@mail.ru

Ilya A. Pokataev, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia; ORCID: 0000-0001-9864-3837; e-mail: pokia@mail.ru

Anatoly A. Bulanov, Dr. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: a_bulanov@mail.ru

Sergei A. Tjulandin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9807-2229; e-mail: stjulandin@gmail.com