

Необходимость углубленного анализа RAS-мутаций для стратегии лекарственной терапии колоректального рака

В.А. Горбунова

Отделение химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Вера Андреевна Горбунова veragorbounova@mail.ru

В статье представлены результаты последнего ретроспективного анализа 3 рандомизированных исследований по лекарственной терапии метастатического колоректального рака с диким типом RAS: PRIME, PEAK и FIRE-3. Исследование PRIME продемонстрировало увеличение медианы общей выживаемости (МОВ) при лечении панитумумабом (П) в сочетании с FOLFOX4 по сравнению с FOLFOX4—26,0 vs 20,2 мес ($p = 0,04$). В исследовании PEAK у этой же категории больных сравнительно изучены 2 комбинации в качестве 1-й линии лечения: П + FOLFOX4 и бевацизумаб (Б) + FOLFOX: достигнуто достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (13,1 vs 9,5 мес, $p = 0,03$) и статистически незначимое увеличение МОВ (41,3 vs 28,9 мес, $p = 0,058$). Исследование FIRE показало преимущество цетуксимаба + FOLFIRI по сравнению с Б + FOLFIRI по МОВ—33,1 vs 25,6 мес ($p = 0,011$). Во всех исследованиях ретроспективно изучены дополнительные мутации гена RAS, позволяющие выявить более узкую подгруппу больных, нуждающихся в терапии моноклональными антителами — ингибиторами EGFR.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, ингибиторы EGFR, таргетная терапия

The necessity of advanced RAS-mutations investigation for colorectal cancer treatment

V.A. Gorbunova

Department of chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Retrospective analysis of 3 randomized clinical trials of WT-KRAS metastatic colorectal cancer patients (PRIME, PEAK, FIRE-3) is presented. The PRIME study demonstrated increase in median overall survival (OS) in group receiving panitumumab in addition to FOLFOX4 chemotherapy — 26.0 vs 20.2 months ($p = 0.04$). The PEAK trial compared FOLFOX4 + panitumumab and FOLFOX4 + bevacizumab in the same patient group in first-line treatment, a significant increase in median PFS (13.1 vs 9.5 months, $p = 0.03$) and non-significant increase in median OS (41.3 vs 28.9 months, $p = 0.058$) was achieved. The FIRE trial demonstrated FOLFIRI + cetuximab superiority when compared to FOLFIRI + bevacizumab in median OS 33.1 vs 25.6 months ($p = 0.011$). All trials retrospectively analyzed additional RAS mutations, allowing to select a subgroup of patients, who benefit most from EGFR inhibition.

Key words: metastatic colorectal cancer, EGFR inhibitors, targeted therapy

Рак толстой и прямой кишок, или колоректальный рак (КРР), стоит на 4-м месте в мире среди злокачественных опухолей, составляя более чем 1,2 млн случаев в год. Число смертей от КРР насчитывает 608 тыс. в год, находясь также на 4-м месте по причинам смертей от рака. Почти 60 % случаев приходится на развитые страны, и заболеваемость и смертность существенно выше у мужчин, чем у женщин.

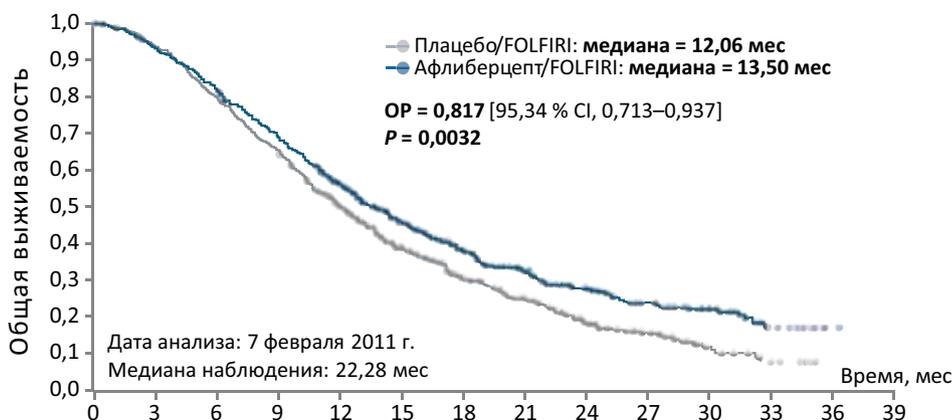
В Европе 436 тыс. чел. заболевают КРР ежегодно и примерно 212 тыс. умирают от этой болезни [1].

В России ежегодно регистрируется 60 554 новых случая КРР. В структуре злокачественных заболеваний КРР занимает 3-е место у мужского населения и выходит на 3-е место у женского. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований КРР занимает 3-е место у мужчин и 2-е место у женщин. Ежегодно умирает 38 759 больных. В целом смертность от КРР снизилась за последние 5 лет на 7 % у мужчин и на 4,7 % у женщин за счет снижения смертности от рака прямой кишки [2].

Развитие лекарственной терапии привело к увеличению медианы общей выживаемости (МОВ) при метастатическом КРР (мКРР) с 12,6 мес при первоначальном использовании струйного 5-фторурацила до 23,9 мес с помощью комбинированной цитотоксической и таргетной терапии [3]. Эра таргетной терапии привнесла много новых возможностей лечения.

В качестве таргетной терапии при мКРР имеется 5 препаратов. К ним относятся моноклональные антитела (МКА) цетуксимаб (Эрбитукс) и панитумумаб (Вектибикс) и антиангиогенные препараты бевацизумаб (Авастин) и афлиберцепт (Залтрап), недавно появился также новый мультитаргетный препарат, тирозинкиназный ингибитор — регорафениб.

Афлиберцепт был предпоследним из таргетных препаратов, показавшим, что при резистентном к предшествующей химиотерапии (ХТ) мКРР можно достоверно увеличить МОВ при сравнении его с плацебо (с 12,06 до 13,5 мес, исследование VELOUR) (рис. 1) [4].



Число больных с риском прогрессирования	614	573	485	401	286	193	131	87	51	31	14
	612	566	498	416	311	216	148	104	75	49	33
Вероятность выживания, %			79,1		50,3		30,9		18,7		12,0
			81,9		56,1		38,5		28,0		22,3

Van Cutsem et al. Ann Oncol 2011;22 (suppl 5):abstr 0-0024.

Рис. 1. VELOUR: Общая выживаемость (ОВ), ИТТ-популяция

Подобное же исследование было проведено с бевацизумабом (Б) – исследование TML, в котором у больных, прогрессирующих после 1-й линии ХТ, сравнивали Б + ХТ 2-й линии или стандартную ХТ 2-й линии. Это исследование также продемонстрировало улучшение ОВ в группе бевацизумаба (рис. 2) [5].

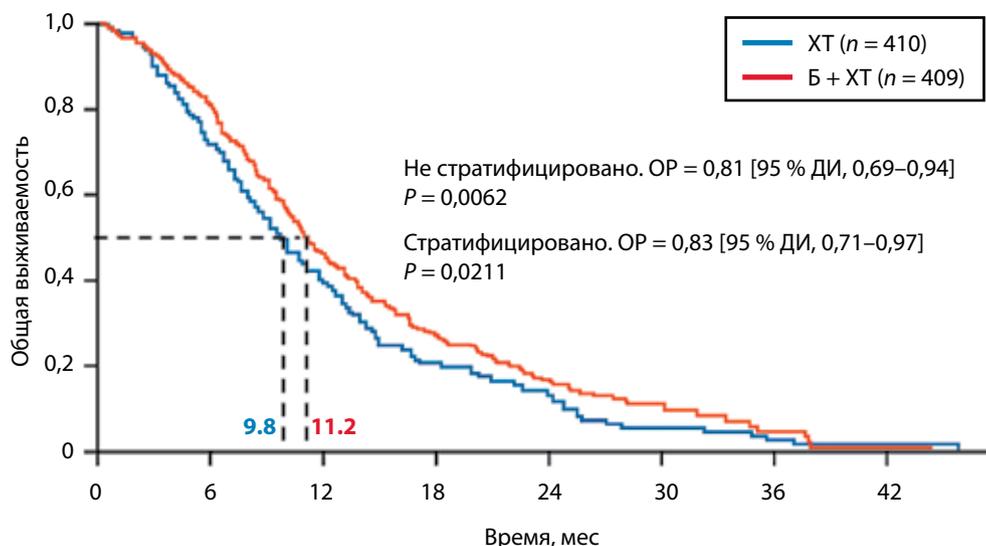
Некоторое различие в исследованиях VELOUR и TML касалось подбора больных (табл. 1).

Таким образом, антиангиогенная терапия имеет значение в терапии 1-й и 2-й линии мКРР и после прогрессирования (рис. 3) [5–7].

Но если для антиангиогенной терапии в руках клиницистов-онкологов пока еще нет никаких ориентиров в виде определенных маркеров, то для МКА-ингибиторов EGFR таковые имеются.

До недавнего времени таким маркером было отсутствие мутации KRAS. МКА «работали», то есть были эффективны, при так называемом диком типе (wild type – WT) KRAS, то есть при отсутствии мутаций во 2-м экзоне KRAS.

Однако 3 проспективно-ретроспективных исследования, результаты которых были опубликованы



Arnold D. et al. J Clin Oncol 2012;30:abstr CRA3503.

Рис. 2. Исследование TML: ОВ

Таблица 1. Сравнение VELOUR и TML

Параметр	VELOUR (Афлиберцепт)	TML (Бевацизумаб)
Общая эффективность, %	19,8	5,4
Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), мес	6,9	5,7
МОВ, мес	13,5	11,2
Критерии:		
1. Констатация прогрессии > 3 мес после последнего введения бевацизумаба в 1-й линии	+	-
2. Ранняя прогрессия после 1-й линии (ВБП < 3 мес)	+	-
3. Терапия бевацизумабом в 1-й линии продолжительностью < 3 мес	+	-

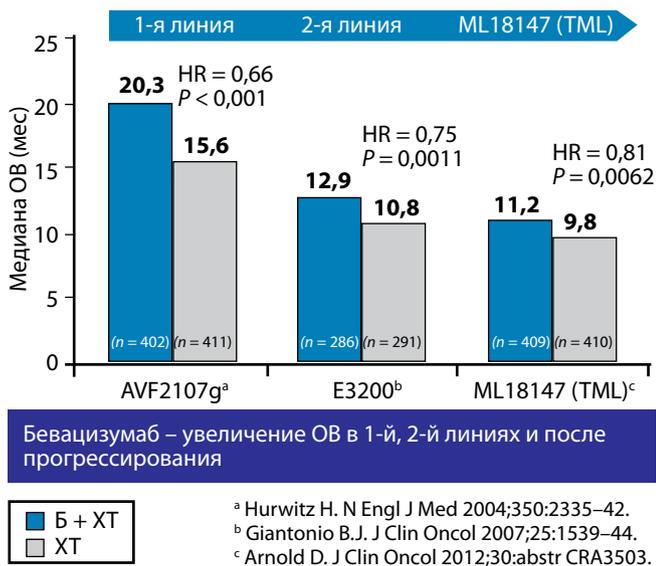


Рис. 3. Исследования III фазы: бевацизумаб в 1-й, 2-й линиях и после прогрессирования

в 2013 г., продемонстрировали, что другие активирующие мутации RAS также могут быть предикторами для анти-EGFR-терапии.

Одним из данных исследований было исследование PRIME, в котором оценивалась эффективность и безопасность панитумумаба (П) в сочетании с FOLFOX4, сравниваемая с одним FOLFOX4 в соответствии со статусом RAS (KRAS, NRAS) и BRAF. Статус RAS был оценен у 90 % больных ретроспективно [8].

У 512 больных без мутаций RAS (дикий тип – WT RAS) медиана ВБП (МВБП) в группе панитумумаба составила 10,1 мес, а без панитумумаба – 7,9 мес (ОР – 0,72; 95 % ДИ 0,58–0,90; $p = 0,004$) (рис. 4).

МОВ была 26,0 мес vs 20,2 мес соответственно (ОР – 0,78; 95 % ДИ 0,62–0,99; $p = 0,043$) (рис. 5).

Семнадцать процентов (108 больных) с немутированным KRAS во 2-м экзоне имели другие RAS-мутации. Это ассоциировалось с уменьшением как МВБП, так и МОВ.

Эффективность по результатам выживаемости в отдельных подгруппах представлена в табл. 2.

Таблица 2. Результаты анализа выживаемости соответственно статусу мутаций в исследовании PRIME (первичный популяционный анализ)

Варианты мутаций	Панитумумаб FOLFOX4	FOLFOX4	p
Нет RAS- или BRAF-мутаций			
n	228	218	
МВБП	10,8	9,2	0,002
МОВ	28,3	20,9	0,02
Нет мутаций RAS, мутации BRAF			
n	24	29	
МВБП	6,1	5,4	0,12
МОВ	10,5	9,2	0,76
Мутации RAS или BRAF			
n	296	305	
МВБП	7,3	8,0	0,03
МОВ	15,3	18,0	0,06
Нет мутаций KRAS в экзоне 2, другие RAS- или BRAF-мутации			
n	75	86	
МВБП	6,7	7,3	0,80
МОВ	14,5	15,8	0,51

На рис. 6 представлен анализ относительных рисков прогрессирования или смерти в зависимости от вида лечения и мутационного статуса с новыми данными о мутациях RAS. Он показывает, что при всех мутациях RAS терапия панитумумабом с FOLFOX4 не показана. Выигрывают больные на ХТ без панитумумаба.

Этот анализ был проспективно-ретроспективным, и RAS- и BRAF-статус не был представлен первоначально у всех включенных больных, однако исследование с высокой достоверностью подтвердило гипотезу о значении определения RAS-мутации и продемон-

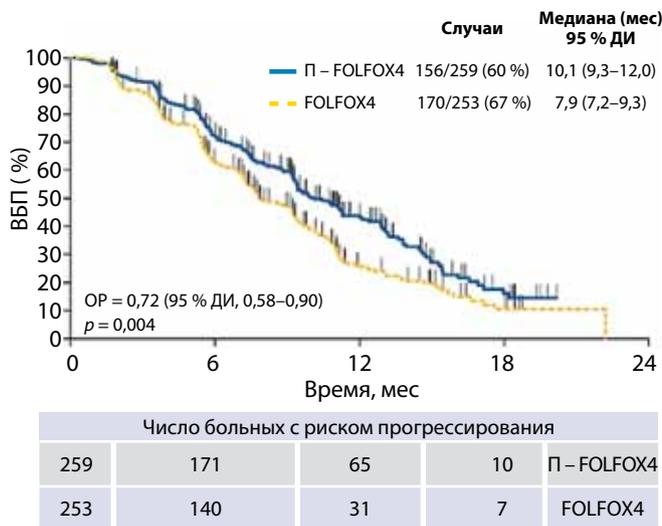


Рис. 4. ВБП. Первичный анализ

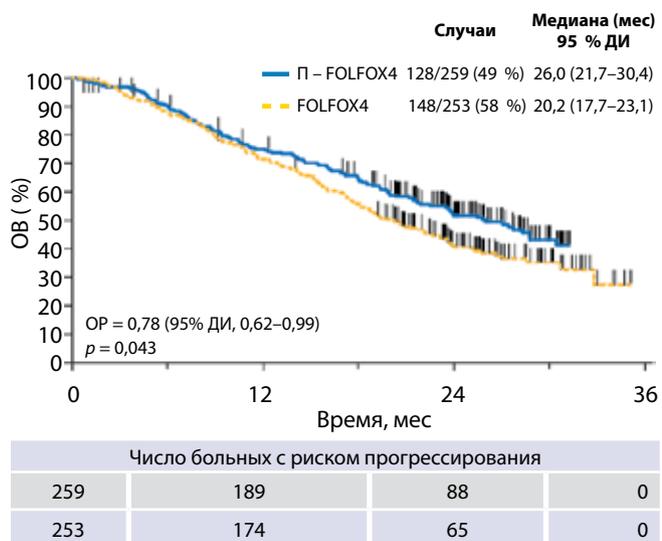


Рис. 5. ОВ. Первичный анализ

стрировало, что лечебный профиль комбинации П + FOLFOX4 улучшится, если исключить больных с мутантным RAS-статусом при выборе этого метода терапии. Роль мутаций BRAF не вполне ясна, на сегодняшний день, вероятно, что BRAF-мутация отражает плохой прогноз.

Другим исследованием был также проспективно-ретроспективный анализ 1-й линии терапии FOLFOX6 с панитумумабом либо бевацизумабом (Б) при мКРР. Это было исследование II фазы, в котором 285 больных были рандомизированы и 278 получили лечение. Оценка RAS была произведена у 80 % больных. KRAS-мутации исследовали в экзоне 2 (кодоны 12/13), экзоне 3 (кодоны 59/61), экзоне 4 (кодоны 117/146); NRAS – в экзоне 2 (кодоны 12/13), экзоне 3 (кодоны 59/61), экзоне 4 (кодоны 117/146). МОВ в группе с диким типом KRAS в экзоне 2 составила 34,2 мес при использовании схемы П-FOLFOX6 и 24,3 мес –

Б-FOLFOX6 (ОР – 0,62; $p = 0,009$). Данные по другим группам представлены в табл. 3.

Таблица 3. ВБП в исследовании PEAK соответственно статусу мутаций

Тип мутаций	П + FOLFOX6	Б + FOLFOX6	<i>p</i>
WT KRAS (2-й экзон)	142	143	0,224
МВБП (95 % ДИ), мес	10,9 (9,7–12,8)	10,1 (9,0–12,0)	
ВБП, число случаев (%)	100 (70)	108 (76)	0,009
МОВ (95 % ДИ), мес	34,2 (26,6 – нет данных (НД))	24,3 (21,0–29,2)	
ОВ, <i>n</i> (%)	52 (37)	78 (55)	
WT RAS (KRAS – экзоны 2, 3, 4 NRAS – экзоны 2, 3, 4)	88	82	0,025
МВБП (95 % ДИ), мес	13,0 (10,9–15,1)	10,1 (9,0–12,7)	
ВБП, <i>n</i> (%)	57 (65)	66 (80)	0,058
МОВ (95 % ДИ) мес	41,3 (28,8–41,3)	28,9 (23,9–31,3)	
ОВ – <i>n</i> (%)	30 (34)	40 (49)	
WT KRAS, экзон 2, MT RAS	24	27	0,683
МВБП (95 % ДИ), мес	8,4 (6,5–10,7)	8,8 (7,3–11,2)	
ВБП, <i>n</i> (%)	22 (92)	23 (85)	0,020
МОВ (95 % ДИ), мес	27,0 (15,1 – НД)	16,6 (13,3–21,6)	
ОВ, <i>n</i> (%)	10 (42)	21 (78)	

Отношение рисков в группе больных WT RAS без мутаций было 0,66 для ВБП и 0,63 для ОВ, показав преимущества для группы лечения П + FOLFOX6 [9]. Учитывая, что это был ретроспективный анализ RAS-мутаций в исследовании II фазы, для подтверждения этих результатов целесообразно сравнительное исследование с проспективным определением мутационного статуса в III фазе исследования. В этом исследовании были изучены многие факторы в отношении их влияния на выживаемость: по всем факторам, кроме ECOG-2, при WT RAS опухолей было показано преимущество терапии П + FOLFOX4.

Третьим исследованием, также с ретроспективной оценкой статуса RAS, было исследование FIRE-3 – независимое рандомизированное исследование III фазы, проведенное в Европе и включившее 752 больных мКРР, у 592 из которых был подтвержден WT KRAS в экзоне 2. Эти больные были рандомизированы на получавших цетуксимаб (Ц) + FOLFIRI (297 больных) или Б + FOLFIRI (295 больных). У 113 больных был MT KRAS в экзоне 2. Первоначальные данные, представленные на ASCO 2013, содержали сведения о непосредственной эффективности как первичной цели и не показали каких-либо преимуществ: 62 % – Ц + FOLFIRI и 58 % Б + FOLFIRI, ОР – 1,18.

Для дальнейшего анализа исследовали 407 образцов опухолей с определением KRAS – 3–4-й экзоны и NRAS – 2, 3, 4-й экзоны. 84 % больных были

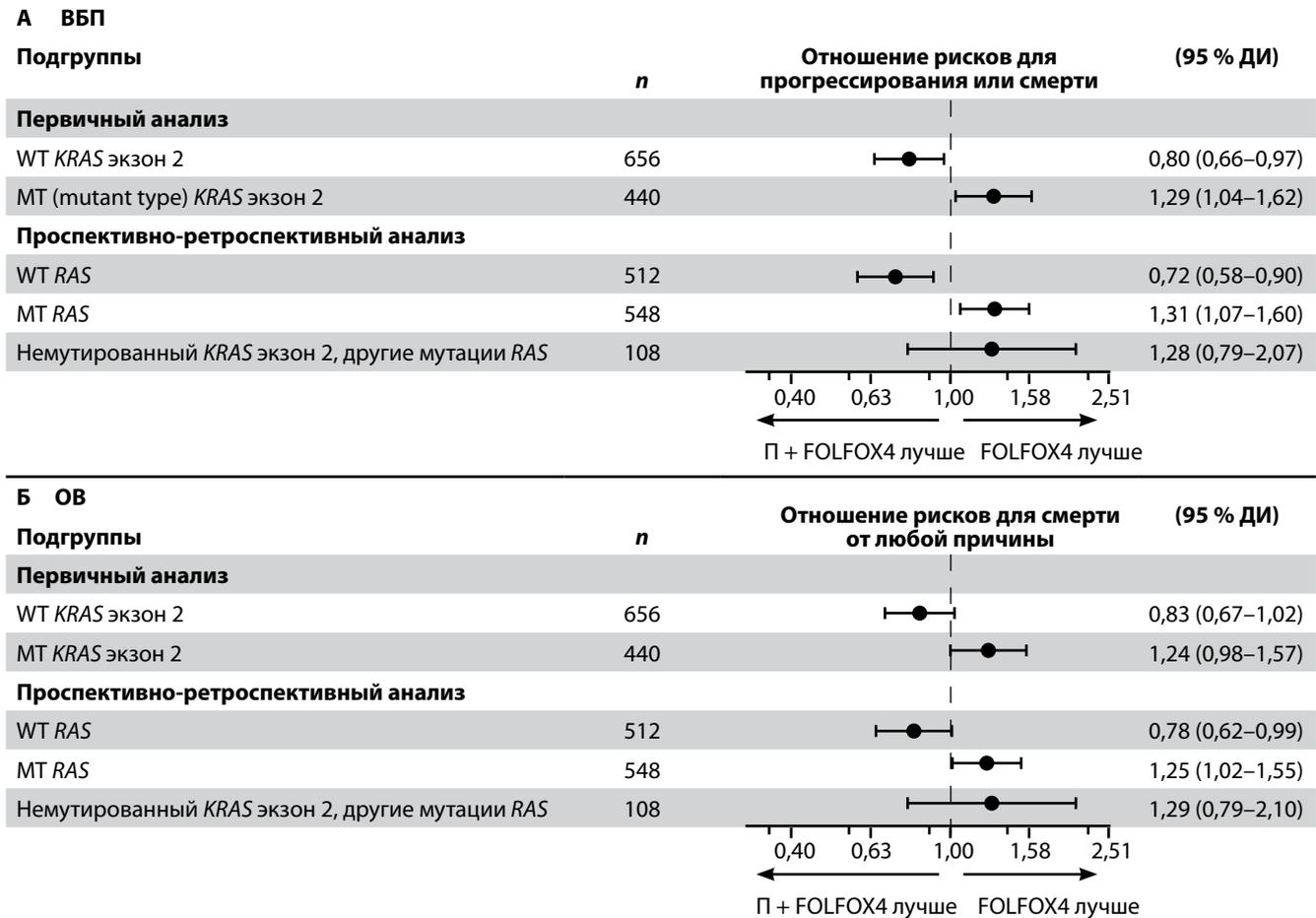


Рис. 6. Отношение рисков прогрессирования или смерти соответственно мутационному статусу

WT RAS, 16 % – MT RAS (дополнительные мутации, кроме мутаций KRAS во 2-м экзоне).

МОВ оказалась 33,1 мес у больных с WT RAS типом опухоли ($n = 342$), получивших Ц + FOLFIRI и 25,6 мес у больных, леченных Б + FOLFIRI (ОР – 0,70, 95 % ДИ 0,53–0,92, $p = 0,011$). МВБП была одинаковой в обеих группах: 10,4 vs 10,2 мес соответственно $p = 0,54$ [10].

В группе больных с дополнительными мутациями RAS (без мутаций KRAS во 2-м экзоне) (178 больных), получивших Ц + FOLFIRI, МОВ составила 20,3 мес по

сравнению с 20,6 мес в группе Б + FOLFIRI ($p = 0,60$), а МВБП составили соответственно 7,5 и 10,1 мес ($p = 0,085$) и ОЭ – 38,0 и 51,2 % ($p = 0,097$). А в группе больных с любыми мутациями RAS МВБП были 6,1 для Ц + FOLFIRI и 12,2 мес для Б + FOLFIRI ($p = 0,004$), а МОВ составили 16,4 и 20,6 мес соответственно ($p = 0,57$) (табл. 4 и 5).

Учитывая одинаковую МВБП при WT RAS при использовании Ц + FOLFIRI в качестве 1-й линии, именно последовательность использования таргетной терапии имеет определенное значение. Для более пол-

Таблица 4. ВБП в исследовании FIRE-3

Тип мутации	Ц + FOLFIRI	Б + FOLFIRI	ОР	p
WT KRAS (экзон 2) $n = 592$	10,0 (8,8–10,8)	10,3 (9,8–11,3)	1,06	0,547
WT RAS $n = 342$	10,4 (9,5–12,2)	10,2 (9,3–11,5)	0,93	0,54
MT RAS $n = 65$	6,1 (5,3–8,5)	12,2 (9,7–13,9)	2,22	0,004
WT KRAS (экзон 2) и MT RAS $n = 178$	7,5 (6,1–9,0)	10,1 (8,9–12,2)	1,31	0,085

Таблица 5. ОВ в исследовании FIRE-3

Статус мутаций	Ц + FOLFIRI	Б + FOLFIRI	ОР	p
WT KRAS (экзон 2) $n = 592$	28,7 (24,0–36,6)	25,0 (22,7–27,6)	0,77	0,017
WT RAS $n = 342$	33,1 (24,5–39,4)	25,6 (22,7–28,6)	0,70	0,011
MT RAS $n = 65$	16,4 (15,9–27,6)	20,6 (17,0–28,4)	1,20	0,57
WT KRAS (экзон 2) и MT RAS $n = 178$	20,3 (16,4–23,4)	20,6 (17,0–26,7)	1,09	0,60

Таблица 6. Изучение RAS в исследованиях PRIME, PEAK и FIRE

Определение RAS (%)	PRIME		PEAK		FIRE	
	П + FOLFOX4	FOLFOX4	П + FOLFOX6	Б + FOLFOX6	Ц + FOLFIRI	Б + FOLFIRI
Ретроспективно	90		80		84	
ОЭ, %	57	48	64	60	65,5	59,6
МВБП	10,1	7,9	13,1	9,5	10,4	10,2
ОР	0,72		0,65		0,93	
p	0,01		0,03		0,54	
МОВ	26,0	20,2	41,3	28,9	33,1	25,6
ОР	0,78		0,63		0,70	
p	0,04		0,058		0,011	

ной оценки и интерпретации полученных фактических данных необходим анализ последующей терапии: 2-я и последующие линии.

Таким образом, имеющиеся в настоящий момент данные указывают, что изучение статуса RAS в более полном определении, а именно мутации KRAS и NRAS в экзонах 2, 3 и 4, целесообразно для выбора 1-й линии лекарств.

Все 3 приведенных в данной статье ретроспективных исследования отчетливо подтверждают необходимость изучения RAS-мутаций у больных мКРР (табл. 6).

Имеется некоторое различие в данных анализа лечения с панитумумабом и цетуксимабом. В первом случае (исследования PRIME и PEAK) имеется соответствие улучшения ВБП и ОВ, хотя разница МОВ в исследовании PEAK не достигла достоверного уровня. В исследовании FIRE улучшение достигнуто в МОВ.

Результаты текущих прямых сравнительных исследований ожидаются в ближайшее время.

На рис. 7 представлен возможный выбор 1-й линии лекарственной терапии для мКРР, основанный на результатах рандомизированных исследований, международных и отечественных рекомендациях.

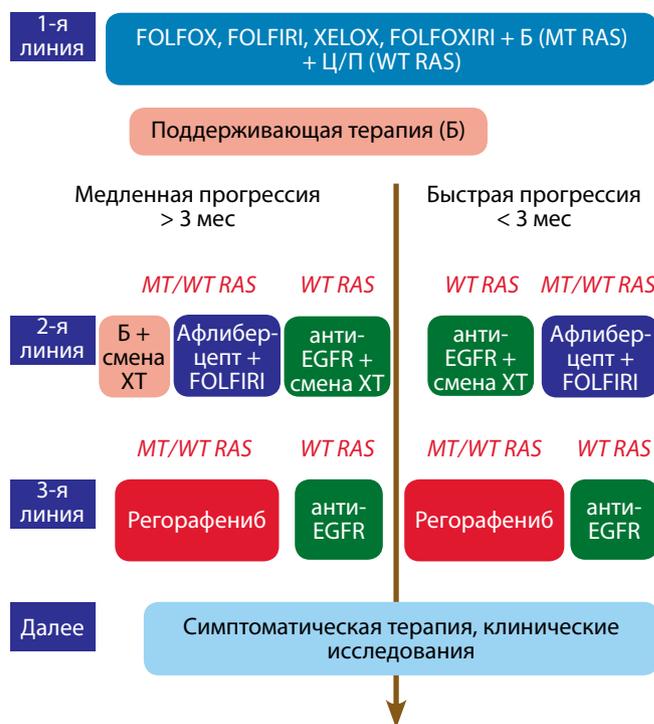


Рис. 7. Рак толстой и прямой кишки (КРР). Стратегия лечения мКРР

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R., Naishadham M.A., Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(1):10–29.
 2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
 3. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. et al.

Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000;343(13):905–14.
 4. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. Intravenous aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of a multinational phase III trial (EFC 10262 – VELOUR). Ann Oncol

2011;22(Suppl 5):v10 – v18.
 5. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 Jun 3;350(23):2335–42.
 6. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously

treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1539–44.

7. Arnold D., Andre T., Bennouna J. et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study).

J Clin Oncol 2012;30 (suppl; abstr CRA3503).

8. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S. et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013 Sep;12;369(11):1023–34.

9. Karthaus M., Schwartzberg L. Updated overall survival (OS) analysis of novel predictive KRAS/NRAS mutations beyond KRAS exon 2 in PEAK: A 1st-line phase 2 study of FOLFOX6 plus panitumumab

(pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). ESMO 2013, abstr. 2262.

10. Heinemann V. Late breaking abstract: Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. ESMO 2013, abstr. 17.