

Первая линия лечения больных метастатическим неоперабельным раком толстой кишки

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinm@mail.ru

Первая линия терапии метастатического рака толстой кишки (мРТК) является самой важной для пациента. Медиана ее времени до прогрессирования составляет большую часть продолжительности жизни пациента. Естественно, необходимо выбирать наиболее эффективные комбинации таргетных препаратов и химиотерапевтических режимов. Выбор терапии больных раком толстой кишки определяется как клиническими характеристиками заболевания, так и молекулярными изменениями в опухоли. За последний год появилось много данных по применению таргетных препаратов в различных клинических ситуациях, опубликованы результаты сравнительных исследований различных комбинаций лечебных опций. Все это определяет переосмысление выбора режима лечения больных мРТК, именно этому и посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: метастатический рак толстой кишки, таргетные препараты

First-line treatment in patients with inoperable metastatic colon cancer

M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

First-line therapy for metastatic colon cancer is most important for a patient. Its median time to progression constitutes the bulk of the patient's survival. Clearly, it is necessary to choose the most effective combinations of targeted drugs and chemotherapy regimens. The choice of therapy for patients with colon cancer is governed by both the clinical characteristics of the disease and the molecular changes of a tumor. In recent literature, there has been a great deal of evidence for the use of targeted drugs in different clinical situations; the results of comparative trials of different treatment combinations have been published. This all determines the reconsideration of the choice of a treatment regimen in patients with metastatic colon cancer; it is the topic of the present review.

Key words: metastatic colon cancer, targeted drugs

Основным направлением развития онкологии в XXI веке является персонализированный подход к выбору терапии больных. Персонализированная терапия представляет собой использование данных генетического анализа конкретного больного для выбора наиболее подходящего для заболевания лечения. Для определения того, какой необходим препарат или комбинация препаратов для пациента, необходимо оценить клинические характеристики больного, а также активность сигнальных путей в клетке опухоли пациента [1].

Молекулярная классификация определяется генетическими абберациями, характерными для рака толстой кишки (РТК). Так, в 60–80 % случаев РТК отмечена гиперэкспрессия гена рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR), что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Сигнал через рецептор от эпидермального фактора роста (EGF) передается через ряд внутриклеточных белковых молекул на геном клетки и оказывает влияние на такие клеточные процессы, как дифференцировка, пролиферация, миграция, ангиогенез, апоптоз [2].

Одними из таких молекул-передатчиков являются белки KRAS и NRAS. При наличии активирующей

мутации в данных генах, имеющей место у половины больных, нарушается работа данного пути, и применение моноклональных антител к EGFR становится неэффективным. До недавнего времени отсутствие мутаций во 2-м и 3-м экзонах гена KRAS являлось единственным молекулярным маркером, используемым в лечении метастатического РТК (мРТК) и предсказывающим эффективность анти-EGFR-антител [2–4].

Антитела, блокирующие EGFR (панитумумаб и цетуксимаб), показали свою эффективность во всех линиях терапии и прочно заняли свое место в лечении мРТК. Тем не менее даже в целевой популяции больных, отобранных по молекулярным маркерам, эффективность этих препаратов не превышает 50 %. В последние два года появился ряд работ, посвященных изучению предикторной роли мутаций в гене BRAF в эффективности терапии анти-EGFR-препаратами, опубликованы результаты сравнительных исследований анти-EGFR-препаратов и бевацизумаба (анти-VEGF моноклонального антитела). Все это определяет переосмысление выбора режима лечения у больных мРТК.

Клиническое значение редких мутаций в генах *KRAS* и *NRAS*

Предикторное значение мутации *KRAS* в 12-м кодоне 2-го экзона, составляющем подавляющее большинство всех мутаций, подтверждалось результатами всех исследований. Однако данные по другим, «редким» мутациям, были противоречивы. Так, в экспериментальных работах была показана меньшая активирующая способность мутации в 13-м кодоне 2-го экзона по сравнению с 12-м. Вскоре были получены и клинические данные, подтверждающие это. Так, в ретроспективном анализе рандомизированных исследований CRYSTAL, OPUS и NCIC CTC CO. 17 было показано, что пациенты с мутацией в 13-м кодоне получают от добавления цетуксимаба такой же выигрыш, как и больные с диким типом *KRAS* [5, 6]. Интригу в данный вопрос добавил аналогичный ретроспективный совместный анализ 3 рандомизированных исследований с панитумумабом. При анализе данных 1053 пациентов с мутацией в гене *KRAS* не отмечено благоприятного эффекта применения панитумумаба при мутациях во 2-м экзоне, в том числе и в 13-м кодоне [7]. На конгрессе ASCO 2014 представлены результаты проспективного изучения цетуксимаба в виде монотерапии в дозе 500 мг/м² 1 раз в 2 нед у больных рефрактерным РТК и мутацией в 13-м кодоне 2-го экзона гена *KRAS*. Авторы применили дизайн Флеминга II фазы исследования. При включении в исследование 12 больных для подтверждения эффекта цетуксимаба и целесообразности проведения дальнейшего исследования необходимо было достичь объективного эффекта хотя бы у 3 больных. Ни у одного из включенных в исследование пациентов не наблюдалось объективного эффекта [8]. Таким образом, была поставлена точка в вопросе эффективности анти-EGFR-препаратов у больных с мутацией в 13-м кодоне – эти препараты не работают.

Следующим этапом в определении предикторов ответа на анти-EGFR-терапию стало изучение роли мутаций в гене *KRAS* вне 2-го экзона: экзон 3 и 4 (кодоны 61, 117, 146) и *NRAS*. В исследовании PRIME применение технологии секвенирования нового поколения позволило выявить среди 656 больных с диким типом *KRAS* в 12-м и 13-м кодонах 108 (16%) пациентов с вышеупомянутыми «редкими» мутациями *RAS*. Оказалось, что в данной подгруппе больных назначение панитумумаба не только не улучшало, но даже ухудшало отдаленные результаты, что ранее наблюдалось у пациентов с мутированным *KRAS* во 2-м экзоне. Исключив таким образом 16% больных, в оставшейся группе 512 пациентов с диким типом гена *RAS* (*KRAS* 2, 3, 4-й экзоны и *NRAS*) выигрыш в выживаемости без прогрессирования от применения панитумумаба стал еще более значительным – 10,1 мес по сравнению с 7,9 мес в группе FOLFOX.

Сужение целевой популяции позволило достичь еще большего успеха в увеличении продолжительности жизни: ее медиана преодолела психологическую отметку в 24 мес и составила 26 мес в группе с панитумумабом против 20,2 мес в группе без панитумумаба ($p = 0,04$) [9]. Также добавление панитумумаба к режиму FOLFOX приводило к раннему уменьшению опухоли более чем на 30% к 8-й неделе терапии у 59% больных против 37% – в группе без панитумумаба ($p < 0,0001$). При этом в группе с бессимптомным течением болезни ранее уменьшение опухоли наблюдалось у 66% в группе с панитумумабом [10]. Аналогичный анализ был проведен практически во всех крупных проспективных рандомизированных исследованиях с включением анти-EGFR-препаратов. Во всех из них отмечено увеличение и времени до прогрессирования и продолжительности жизни при ограничении популяции больных с диким типом всего гена *RAS* [11–13].

Интересны результаты поданализов в субпопуляции больных с диким типом всего гена *RAS* с препаратом панитумумаб. Так, в исследовании PRIME комбинация панитумумаба с режимом FOLFOX была эффективна только в группе больных с удовлетворительным функциональным статусом (ECOG 0–1). Медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни в группе с панитумумабом составили 12,3 и 29,7 мес против 9,3 и 23,1 мес в группе FOLFOX. У пациентов с ECOG 2 (таких пациентов в анализе всего 29 человек) введение панитумумаба не улучшило показателей выживаемости [14]. Режим FOLFOX с панитумумабом в популяции больных с диким типом всего гена *RAS* оказался эффективнее химиотерапии (ХТ) независимо от степени распространения болезни. Как у пациентов с ограниченным поражением метастазами печени (отношение рисков (ОР) для времени до прогрессирования – 0,75; $p = 0,22$), так и у пациентов с поражением не только печени (ОР для времени до прогрессирования – 0,73; $p = 0,0027$) [15].

Однако не все так благополучно – отметим, что в исследовании панитумумаба в сравнении с наилучшим поддерживающим лечением у больных химиорефрактерным мРТК ограничение популяции больных диким типом всего гена *RAS* привело к увеличению медианы продолжительности жизни на 2 нед в сравнении с популяцией больных диким типом гена *KRAS* [13]. Это говорит о необходимости реализации персонализированного подхода, в большей степени в начале терапии больных метастатическим раком – 1–2-я линии лечения.

Таким образом, с 2014 г. стандартным подходом к назначению анти-EGFR-препаратов стало отсутствие мутаций во всех кодонах генов *KRAS* и *NRAS*. Дальнейшее сокращение таргетной популяции больных, несомненно, явилось одним из важнейших событий в онкологии последних двух лет. Однако практическая польза этого состоит не столько в улучшении

результатов лечения в отобранной популяции больных, сколько в назначении анти-EGFR-антител пациентам с редкими мутациями. Оказалось, что добавление панитумумаба к режиму FOLFOX в 1-й линии терапии у пациентов с редкими мутациями генов *KRAS* и *NRAS* приводит к ухудшению отдаленных результатов, как это наблюдалось и ранее у пациентов с «классическими» мутациями *KRAS* в 12-м и 13-м кодонах [9]. По этой причине представляется важным проведение дополнительного повторного тестирования всей панели RAS у пациентов с ранее определенным отсутствием мутации во 2-м экзоне *KRAS*.

Биологические различия между первичной опухолью и метастазами: новые данные

При изучении конкордантности между первичной опухолью толстой кишки и метастазами ранее было отмечено, что в 90–95 % случаев отмечается совпадение мутационного статуса генов *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* между первичной опухолью и метастазами в печени [16]. По этой причине считалось достаточным проведение анализа на первичной опухоли, что, несомненно, упрощало жизнь клиницистам и пациентам. Тем не менее исследования в этом направлении продолжались, и в 2014 г. были озвучены результаты 2 работ по изучению гетерогенности мПТК. В исследовании, проведенное в MD Anderson Cancer Center (США), были включены 115 больных мПТК с биопсией или резекцией первичной опухоли и метастазов. Синхронная резекция первичной опухоли и метастазов была выполнена у 33 % пациентов; 61 % больных между резекцией первичной опухоли и взятием материала из метастаза получали ХТ. У 107 больных после микродиссекции гистологического материала определен статус 46 генов. Таргетное ресеквенирование 202 генов проведено 17 больным. Конкордантность между первичной опухолью и метастазами по состоянию генов была отмечена у 89 % по гену *KRAS*, у 85 % – по гену *APC*, у 83 % – по генам *BRAF* и *NRAS*, у 82 % – по гену *p53*, у 71 % – по гену *SMAD*, у 53 % – по гену *PIK3CA*. Отмечены различия в дискордантности между пациентами с синхронной и метасинхронной резекцией первичной опухоли и метастазов: 10 % против 27 %. Проведение ХТ также способствовало увеличению числа случаев дискордантности по статусу генов (14 % при отсутствии ХТ, 30 % – после ее проведения). Частота мутаций в генах *KRAS/NRAS/BRAF* увеличивалась также при метастазах в легких, по брюшине, в головном мозге и костях в сравнении с первичной опухолью. Также были выявлены значимые различия в частоте амплификаций генов между первичной опухолью и метастазами [17]. В исследовании, доложенном D.M. Graham et al., 15 больным с гистологическим материалом первичной опухоли и метастазов определили статус генов *TP53*, *APC*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*. Исследователи выявили, что в случае проведе-

ния ХТ частота выявления мутантных аллелей в метастазах возрастала на 139 %, в сравнении с материалом первичной опухоли [18].

Другим перспективным направлением видится исследование мутаций в циркулирующей в крови опухолевой ДНК, что, возможно, поможет выявлять резистентный к лечению клон опухоли и подбирать соответствующий таргетный препарат. Почему происходит увеличение числа больных с мутациями после проведения ХТ, до конца не известно. Это может быть связано как с появлением новых мутаций, так и с клональной эволюцией опухоли, при которой погибают более чувствительные клетки опухоли с диким типом гена *KRAS* и выживают более резистентные клоны с мутацией в генах *KRAS*, *BRAF*. Так, исследователи из MD Anderson Cancer Center показали, что у 47 % пациентов с диким типом *KRAS* в опухоли после терапии цетуксимабом в плазме стала определяться циркулирующая опухолевая ДНК с мутацией *KRAS* [19].

Таким образом, проведение ХТ значимо меняет мутационный статус опухоли, возможно, в будущем необходимо будет повторять биопсию метастазов в опухоли для принятия решения о назначении эффективного таргетного препарата. Этот факт определяет необходимость назначения эффективного лечения именно на 1-й линии терапии, когда большая часть опухоли еще чувствительна к анти-EGFR-терапии.

Клиническое значение мутаций в гене *BRAF*

Особенной группой больных мПТК, для которых до настоящего времени не удавалось достигнуть увеличения выживаемости, были пациенты с мутацией в гене *BRAF*. Сигнал с молекулы *KRAS* передается на молекулу *BRAF*. При возникновении активирующей мутации в гене *BRAF* сигнал будет проходить ниже по сигнальному пути, независимо от ингибирования вышележащих молекул. Теоретически назначение анти-EGFR-препаратов в данном случае должно быть неэффективно. Однако до сих пор имеются разногласия в вопросе, является ли мутация в гене *BRAF* предиктором отсутствия эффекта от назначения анти-EGFR моноклональных антител. Сложность в изучении данной популяции больных связана с редкостью мутации гена *BRAF*, встречающейся у 8–10 % пациентов. При совместном анализе результатов исследований CRISTAL и OPUS, включивших данные 845 пациентов с диким типом гена *KRAS*, было показано, что добавление цетуксимаба к ХТ ассоциировано с достоверным увеличением продолжительности жизни (ОР 0,81; $p = 0,0062$), выживаемости без прогрессирования (ОР 0,66; $p < 0,001$) и частоты объективных ответов (отношение шансов (ОШ) 2,16; $p < 0,0001$) у больных с мутацией в гене *BRAF* [20]. В исследовании PRIME также была выявлена тенденция к увеличению выживаемости без прогрессирования в группе паци-

ентов с мутацией *BRAF*, получавших панитумумаб по сравнению с одной ХТ [21]. В то же время в ряде других исследований не отмечено эффекта от добавления анти-EGFR-антител к ХТ при мутации гена *BRAF* [22–25]. Опубликованные в 2011–2013 гг. три метаанализа, включившие данные 11, 21 и 19 исследований, показали, что мутация в гене *BRAF* обладала негативным прогностическим значением, а также предикторными свойствами в отношении эффективности анти-EGFR-препаратов [26–28]. Авторы метаанализов пришли к выводу, что при лечении больных с диким типом гена *KRAS* в опухоли эффект от назначения анти-EGFR моноклональных антител ограничен группой больных с диким типом гена *BRAF*. Несмотря на это в последних рекомендациях ESMO и NCCN определение мутации в гене *BRAF* показано только для уточнения прогноза течения заболевания.

Наилучшие результаты лечения в 1-й линии пациентов с этим неблагоприятным прогностическим фактором отмечены для режима FOLFOXIRI + бевацизумаб. Применение данной схемы позволяет достигнуть медианы продолжительности жизни в 24 мес у больных с мутацией гена *BRAF* в опухоли. Широкому распространению данной комбинации препятствует более высокая по сравнению с двойными комбинациями токсичность [29, 30].

Применение избирательных ингибиторов *BRAF* (вемурафениба или дабрафениба), эффективных у пациентов с диссеминированной меланомой и мутацией гена *BRAF*, в предклинических экспериментах на опухолях толстой кишки и при проведении небольших исследований у пациентов с мРТК и мутацией в гене *BRAF* оказалось неэффективным. Более того, в клетках РТК с мутацией гена *BRAF* при назначении его ингибиторов отмечалась парадоксальное усиление фосфорилирования (активации) MEK, обусловленное гиперэкспрессией EGFR [31]. К 2014 г. проведено 5 исследований I–II фазы, посвященных совместному ингибированию различных компонентов сигнального пути EGFR-RAS-RAF-MEK у больных мРТК и мутаций в гене *BRAF* [32–36]. По результатам данных работ, у больных

мРТК с мутацией в гене *BRAF* наилучшие результаты показывают схемы с ингибированием MAPK пути на 3 уровнях: EGFR, BRAF и MEK. Более подробно о биологических особенностях РТК с мутацией в гене *BRAF*, эпидемиологии, клинических характеристиках болезни на разных стадиях, выборе терапии и перспективных направлениях лечения данной группы пациентов изложено в специализированном обзоре [37].

Сравнительные исследования анти-EGFR-терапии и бевацизумаба в лечении больных мРТК

Первая линия терапии мРТК является самой важной для пациента. Медиана ее времени до прогрессирования практически равна всей последующей продолжительности жизни больного. Естественно, необходимо выбирать наиболее эффективные комбинации таргетных препаратов (бевацизумаба, панитумумаба и цетуксимаба) и химиотерапевтических режимов. В рандомизированном исследовании II фазы PEAK проводилось сравнение эффективности терапии режимами FOLFOX + панитумумаб и FOLFOX + бевацизумаб в качестве 1-й линии терапии больных мРТК. Среди 162 больных с диким типом гена *RAS* добавление панитумумаба было ассоциировано с более высокими показателями времени до прогрессирования и продолжительности жизни, чем при комбинации с бевацизумабом (таблица) [38]. По обновленным данным при диком типе гена *RAS* медиана продолжительности жизни в группе панитумумаба составила 41,3 мес против 28,9 мес в группе с бевацизумабом. При этом длительная выживаемость в группе с панитумумабом оставалась высокой независимо от того, назначался бевацизумаб во 2-й линии терапии или нет [39].

В исследовании III фазы FIRE-3 проведено сравнение комбинаций FOLFIRI с цетуксимабом и FOLFIRI с бевацизумабом у больных мРТК и диким типом гена *KRAS* 2-го экзона. В анализ были включены 526 больных. Частота объективных ответов, медианы времени до прогрессирования не различались между группами сравнения с цетуксимабом и бевацизумабом: 62 % против 58 % и 10 мес против 10,3 мес соответ-

Результаты сравнительных исследований с панитумумабом на популяции больных с диким геном *RAS* (*KRAS* 2, 3, 4-й экзоны и *NRAS*)

Исследование	Сравниваемые режимы ХТ	Число больных	Объективный эффект	Медиана времени до прогрессирования (мес)	Медиана продолжительности жизни (мес)
PEAK	FOLFOX4 + панитумумаб	88	64 %	13,0*	41,3
	FOLFOX4 + бевацизумаб	82	60 %	10,1	28,9
FIRE-3	FOLFIRI + цетуксимаб	172	65 %**	10,4	33,1*
	FOLFIRI + бевацизумаб	171	60 %	10,2	25,6
GALGB/SWOG 80405	ХТ + цетуксимаб	270	68,6 %*	11,4	32
	ХТ + бевацизумаб	256	53,8 %	11,3	31,2

Примечание. *статистически значимый эффект; **при независимой радиологической оценке 72,2 % против 63,1 %; $p = 0,017$.

венно. Однако медиана продолжительности жизни была значимо выше в группе с цетуксимабом: 28,7 мес против 25 мес (ОР 0,77; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,96; $p = 0,017$). Частота выполнения хирургического удаления метастазов после лечения не различалась между группой цетуксимаба и бевацизумаба: 12 и 14 %. При запланированном поданализе по популяции больных с диким типом всего гена *RAS* (*KRAS* и *NRAS*) число больных уменьшилось до 343 человек. Популяция с диким типом всего гена *RAS* не отличалась по основным характеристикам от всей популяции больных, первоначально включенных в исследование. Авторы сделали вывод, что частота объективных ответов и время до прогрессирования по-прежнему не отличались в группах цетуксимаба и бевацизумаба, однако различие между медианами продолжительности жизни увеличилось до 7,5 мес (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,53–0,92; $p = 0,011$) (см. таблицу). И хотя группы сравнения не различались по общему числу осложнений III–IV степени, число больных, прекративших лечение в связи с токсичностью, было больше в группе с цетуксимабом (15 % против 11 %). Профиль токсичности соответствовал тому таргетному препарату, который назначался [40].

Такое различие в общей выживаемости при отсутствии их в частоте объективных ответов и времени до прогрессирования невозможно объяснить характером 2-й линии лечения, так как частота назначения оксалиплатина, а также таргетных препаратов во 2-й линии была одинакова в обеих группах сравнения. Тогда авторы провели независимую оценку частоты объективного ответа, глубины ответа опухоли и частоты раннего уменьшения опухоли у пациентов, которым были выполнены хотя бы 2 радиологические оценки (перед началом терапии и после 6 курсов терапии в исследовании). В данный анализ вошли 157 больных в группе с цетуксимабом и 173 пациента в группе с бевацизумабом и диким типом всего гена *RAS*. При этом только 6 больных не были включены в анализ в связи с ранней смертью, у остального большинства основная причина не включения в анализ была отсутствие данных компьютерной томографии перед началом лечения. Исследователи отметили, что в группе с цетуксимабом частота достижения объективного ответа опухоли была статистически значимо выше: 72 % против 56,1 % ($p = 0,003$). Чаще отмечалось и уменьшение опухоли более чем на 20 % через 6 нед терапии (early tumor shrinkage): 68,2 % против 49,1 %, $p = 0,0005$. Проявления болезни уменьшались на терапии цетуксимабом более выражено (глубина ответа опухоли): (-) 48,9 против (-) 32,3 %, $p < 0,0001$. При этом степень ответа опухоли на лечение коррелировала с продолжительностью жизни и в группе с цетуксимабом, и в группе с бевацизумабом [41].

Доктор А. Venook доложил предварительные результаты исследования GALGB/SWOG 80405 – ран-

домизированного исследования III фазы сравнения эффективности комбинации ХТ по схеме FOLFOX/FOLFIRI с бевацизумабом и FOLFOX/FOLFIRI с цетуксимабом в 1-й линии терапии больных мРТК и диким типом гена *KRAS*. В исследование было включено 1137 пациентов, получавших лечение в клиниках США. Ключевыми критериями включения были: отсутствие мутации в 12-м и 13-м кодонах 2-го экзона гена *KRAS*, допускалась ранее проведенная адъювантная ХТ, но не менее чем за 12 мес до включения пациента в исследование, ECOG 0–1, сохранная функция внутренних органов. Выбор химиотерапевтического компонента схемы был отдан на усмотрение врача-исследователя. В результате 73 % пациентов проводилась ХТ по схеме FOLFOX, 23 % – FOLFIRI. Лечение продолжалось до непереносимой токсичности, прогрессирования болезни, оперативного лечения или перерыва («химиотерапевтических каникул») более 4 нед.

Медиана времени до прогрессирования не различалась и составила 10,8 мес в группе с бевацизумабом и 10,4 мес в группе с цетуксимабом (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,91–1,17; $p = 0,55$). Медианы продолжительности жизни также не различались: 29 мес в группе с бевацизумабом и 29,9 мес в группе с цетуксимабом (ОР 0,925; 95 % ДИ 0,78–1,09; $p = 0,09$). В группе с режимом FOLFOX ($n = 835$) медиана продолжительности жизни была недостоверно выше в группе с цетуксимабом: 26,9 мес против 30,1 мес (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,7–1,0; $p = 0,09$). В малочисленной группе FOLFIRI ($n = 302$) – незначимо выше в группе с бевацизумабом: 33,4 мес против 28,9 мес (ОР 1,2; 95 % ДИ 0,9–1,6; $p = 0,28$) [42]. Объективный ответ по предварительным данным ($n = 733$) был выше в группе с цетуксимабом: 66 % против 57 % [43]. Группы сравнения не различались по общему числу осложнений III–IV степени. Как и ожидалось, артериальная гипертензия III–IV степени встречалась чаще в группе с бевацизумабом (7 % против 1 %), диарея III–IV степени и сыпь III степени были характерны для цетуксимаба: 11 % против 8 % и 7 % против 0 % соответственно [42].

В сентябре 2014 г. на конгрессе ESMO 2014 были представлены данные предварительного анализа сравнения эффективности режимов с цетуксимабом или бевацизумабом у больных с диким типом генов *RAS*. Данный анализ был пока проведен у 59 % включенных в исследование пациентов. При этом в группе с цетуксимабом было 270 больных, в группе с бевацизумабом – 256. Популяция поданализа не отличалась по основным характеристикам от изначальной популяции больных, включенных в исследование. Число больных с редкими мутациями в генах *KRAS* и *NRAS* составило 14,1 %, что сопоставимо с результатами исследования CRYSTAL. Частота объективных ответов была значимо выше в группе с цетуксимабом: 68,6 % против 53,8 % ($p < 0,01$). Однако медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни

не отличались между группами с цетуксимабом и бевацизумабом: 11,4 мес против 11,3 мес и 32 мес против 31,2 мес соответственно (см. таблицу) [44].

Интересный поданализ данного исследования касался больных, которым удалось выполнить хирургическое удаление метастазов. Таких больных в исследовании было 180 (15,8 %) человек, при этом 132 пациента до настоящего времени остаются без признаков болезни. Отмечено, что большее число больных, подвергшихся хирургическому удалению метастазов после ХТ, было в группе с цетуксимабом: 105 (18,1 %) против 75 (13,4 %); $p = 0,02$. При этом медиана продолжительности жизни для 180 больных составила 64,7 мес [43].

В итоге, по результатам проведенных сравнительных исследований в 1-й линии лечения больных РТК с диким типом гена *RAS*, мы имеем достаточно противоречивые результаты: в 2 исследованиях (PEAK и FIRE-3) анти-EGFR-антитела имели преимущество перед бевацизумабом, тогда как в 1 исследовании (CALGB) эффективность режимов с добавлением цетуксимаба или бевацизумаба была сравнима. Тем не менее, принимая во внимание различия в частоте и сроках достижения объективного ответа, в случае потенциально операбельного процесса, где необходимо достижение выраженного объективного ответа и перевода опухоли в резектабельное состояние, и у больных с распространенным метастатическим поражением и агрессивным течением болезни (наличие выраженного прогрессирования, симптомов болезни), где необходимо раннее достижение объективного ответа со стороны опухоли, предпочтительнее режимы с анти-EGFR моноклональными антителами.

Практические аспекты таргетной терапии в 2014 г.

Какие из вышеуказанных исследований изменили нашу клиническую практику? Прежде всего, это понимание роли редких мутаций генов *KRAS* и *NRAS* в предсказании резистентности к анти-EGFR-антителам, что уже сейчас привело к изменению подходов к молекулярной диагностике во многих лабораториях. Первоначально позитивные результаты исследования FIRE-3, представленные в 2013 г., позволили предполагать, что применение анти-EGFR-антител в столь отобранной по *RAS* группе окажется более эффективным по сравнению с бевацизумабом. Однако результаты проверочного исследования CALGB не подтвердило эти данные для всей группы пациентов, и в 1-й линии лечения больных мРТК и диким типом гена *RAS* возможно назначение режимов ХТ как с анти-EGFR-препаратами, так и с бевацизумабом.

Выбор комбинации будет в основном определяться целью лечения, предпочитаемым пациентом профилем токсичности и сопутствующей патологией. Так, в случае потенциально операбельного процесса, где необходимо достижение выраженного объективного ответа и перевода опухоли в резектабельное состояние, предпочтительнее режимы с анти-EGFR моноклональными антителами. Они же являются препаратами выбора у больных с распространенным метастатическим поражением и агрессивным течением болезни (наличие выраженного прогрессирования, симптомов болезни), где необходимо раннее достижение объективного ответа со стороны опухоли. Во всех остальных случаях у доктора и пациента имеется равнозначный выбор.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479–516.
- Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2787–99.
- Custodio A., Feliu J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: beyond *KRAS* mutations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(1):45–81.
- Lievre A., Bachet J.B., Boige V. et al. *KRAS* mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374–9.
- De Roock W., Jonker D., Di Nicolantonio F. et al. Association of *KRAS* p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304(16):1812–20.
- Tejpar S., Celik I., Schlichting M. et al. Association of *KRAS* G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570–7.
- Peeters M., Douillard J., Van Cutsem E. et al. Mutant *KRAS* codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 2013 Feb 20;31(6):759–65.
- Schirripa M., Lonardi S., Cremolini C. et al. Phase II study of single-agent cetuximab in *KRAS* G13D mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3524).
- Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S. et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and *RAS* mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023–34.
- Douillard J.Y., Siena S., Tabernero J. et al. Overall survival (OS) and tumor shrinkage outcomes in patients with symptomatic/asymptomatic metastatic colorectal cancer (mCRC): data from the PRIME study. *Ann Oncol* 2013;24(4):iv25–iv50.
- Ciardello F., Lenz H.J., Kohne C.H. et al. Treatment outcome according to tumor *RAS* mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3506).
- Tejpar S., Lenz H.J., Kohne C.H. et al. Effect of *KRAS* and *NRAS* mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated

- first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 3; abstr LBA444).
13. Patterson S.D., Peeters M., Siena S. et al. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase III metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 3617).
14. Peeters M., Siena S., Tabernero J. et al. Survival outcomes in the PRIME study for patients (pts) with RAS/BRAF wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC), by baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3557[^]).
15. Douillard J.Y., Tabernero J., Siena S. et al. Survival outcomes in patients (pts) with KRAS/NRAS (RAS) wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) and non-liver-limited disease (non-LLD): Data from the PRIME study. *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3550[^]).
16. Artale S., Sartore-Bianchi A., Veronese S.M. et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4217–9.
17. Kopetz S., Overman M.J., Chen K. et al. Mutation and copy number discordance in primary versus metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3509).
18. Graham D.M., Arseneault M., Sukhai M.A. et al. Analysis of clonal evolution in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3510).
19. Morelli M.P., Overman M.J., Dasari A. et al. Heterogeneity of acquired KRAS and EGFR mutations in colorectal cancer patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 3512).
20. Bokemeyer C., Van Cutsem E., Rougier P. 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;48:1466–75.
21. Oliner K., Douillard J., Siena S. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab and FOLFOX vs FOLFOX as first line treatment for metastatic colorectal cancer. ASCO Annual Meeting 2013, Abstract 3511.
22. Seymour M.T., Brown S.R., Richman S. et al. Addition of panitumumab to irinotecan: results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl) [abstract 3523].
23. Tol J., Dijkstra J.R., Klomp M. et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *Eur J Cancer* 2010;46:1997–2009.
24. Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 5705–12.
25. De Roock W., Claes B., Bernasconi D. et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753–62.
26. Yuan Z.X., Wang X.Y., Qin Q.Y. et al. 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.
27. Mao C., Liao R.Y., Qiu L.X. et al. BRAF V600E mutation and resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2011;38:2219–23.
28. Xu Q., Xu A.T., Zhu M.M. et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a meta-analysis. *J Dig Dis* 2013;14:409–16.
29. Loupakis F., Cremolini C., Salvatore L. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50(1): 57–63.
30. Loupakis F., Cremolini C., Lonardi S. et al. Subgroup analyses in RAS mutant, BRAF mutant and all-wt mCRC pts treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) or FOLFIRI plus bev in the TRIBE study. *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3519).
31. Liu L., Shi H., Bleam M.R. et al. Antitumor effects of dabrafenib, trametinib, and panitumumab as single agents and in combination in BRAF-mutant colorectal carcinoma (CRC) models. *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3513).
32. Geel R.V., Elez E., Bendell J.C. et al. Phase I study of the selective BRAFV600 inhibitor encorafenib (LGX818) combined with cetuximab and with or without the α -specific PI3K inhibitor BYL719 in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3514).
33. Bendell J.C., Atreya C.E., André T. et al. Efficacy and tolerability in an open-label phase I/II study of MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in combination in patients (pts) with BRAF V600E mutated colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3515).
34. Hong D.S., Morris V.K., Fu S. et al. Phase IB study of vemurafenib in combination with irinotecan and cetuximab in patients with BRAF-mutated advanced cancers and metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3516).
35. Tabernero J., Chan E., Baselga J. et al. VE-BASKET, a Simon 2-stage adaptive design, phase II, histology-independent study in nonmelanoma solid tumors harboring BRAF V600 mutations (V600m): Activity of vemurafenib (VEM) with or without cetuximab (CTX) in colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3518[^]).
36. Corcoran R.B., Atreya C.E., Falchook G.S. et al. Phase 1–2 trial of the BRAF inhibitor dabrafenib (D) plus MEK inhibitor trametinib (T) in BRAF V600 mutant colorectal cancer (CRC): Updated efficacy and biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3517).
37. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюлядин С.А. Перспективы лечения больных раком толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*. Онкологическая колопроктология 2014;3:9–16.
38. Schwartzberg L., Rivera F., Karthaus M. et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 3631).
39. Rivera F., Schwartzberg L.S., Karthaus M. et al. Extended RAS analysis and subsequent anti-EGFR and anti-VEGF treatment (tx) in PEAK: A first-line phase 2 study of FOLFOX6 + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr 3629).
40. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065–75.
41. Stintzing S., Modest D., von Weikersthal L.F. et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KKK-0306) in the final RAS evaluable population. ESMO 2014; abstr LBA11.
42. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J. et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s(suppl; abstr LBA3).
43. Venook A., Niedzwiecki D., Lenz H. et al. CALGB/SWOG 80405: Analysis of patients undergoing surgery as part of treatment strategy. ESMO 2014 (abstr LBA10).

44. Lenz H., Niedzwiecki D., Innocenti F. et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI)

or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with untreated metastatic

adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): Expanded ras analyses. ESMO 2014 abstr 501O.