

## Оптимизация терапии метастатического колоректального рака при мутациях RAS

Л.В. Болотина

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России

Контакты: Лариса Владимировна Болотина [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

*С позиций современных знаний о роли мутаций определенных генов в эффективности таргетной терапии необходимо проведение генетических исследований с целью выбора препарата направленного действия. Добавление панитумумаба к химиотерапевтическому режиму FOLFOX6 в первой линии терапии метастатического колоректального рака у больных с диким типом RAS позволяет достичь медианы времени до прогрессирования 13 мес, а медианы общей продолжительности жизни 41,3 мес.*

**Ключевые слова:** колоректальный рак, мутации RAS, панитумумаб

### Optimization of metastatic colorectal cancer treatment with RAS mutations

L. V. Bolotina

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia

*Current knowledge concerning impact of certain mutations on targeted therapy efficacy underlines the necessity to perform genetical analysis in order to choose appropriate treatment. Panitumumab addition to 1<sup>st</sup> line metastatic colorectal cancer chemotherapy in patients with wild-type RAS allows to achieve median progression-free survival up to 13 months and median overall survival of 41,3 months.*

**Key words:** colorectal cancer, RAS mutation, panitumumab

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 900 тыс. новых случаев колоректального рака (КРР) и более 400 тыс. смертей от этой патологии. В Европе показатели равны 370 тыс. и 200 тыс. соответственно [1]. В целом в европейских странах КРР составляет 13 % в структуре всей онкологической заболеваемости. В Российской Федерации выявляется около 57 тыс. новых случаев заболевания в год, а в структуре онкологической заболеваемости КРР стабильно занимает 2–3-е место [2]. Не более 20 % больных на момент установления диагноза имеют I–II стадии. У 40 % регистрируется вовлечение в процесс регионарных лимфоузлов, а у каждого третьего диагностируются отдаленные метастазы. Дополнительно к этому у 40–60 % больных, которым были выполнены радикальные хирургические вмешательства, в процессе наблюдения наступает диссеминация процесса, что расширяет группу пациентов, требующих проведения лекарственной терапии.

Большинство больных метастатическим КРР (мКРР) получают химиотерапию (ХТ). Стандартными режимами на сегодняшний день считаются комбинации оксалиплатина или иринотекана с фторпиримидинами [3]. Последнее десятилетие ознаменовалось включением в режимы лекарственной терапии таргетных препаратов как неотъемлемой части эффективной терапии мКРР. Возможности применения бевацизумаба с точки зрения биологических характеристик опухоли не имеют ограничений. В отличие от этого препараты, блокирующие экстрацеллюлярный домен

EGFR, оказываются эффективными лишь при диком типе гена *KRAS*. Это связано с тем, что активация сигнального пути EGFR в клетках опухоли может реализовываться без участия рецептора. Это возможно при наличии мутаций в генах, расположенных в более низких частях каскада [4]. С клинической точки зрения, наличие активирующих мутаций в гене *KRAS* приводит к отсутствию ответа при применении цетуксимаба и панитумумаба. На основании этого и формулируются показания к применению препаратов данной группы [5]. Современные рекомендации по лекарственной терапии мКРР, а также все исследования в данной области до настоящего времени выделяли как целевую группу для проведения лекарственного воздействия с включением ингибиторов EGFR пациентов с диким типом гена *KRAS* в опухолевых клетках [6, 7].

Необходимо отметить, что семейство генов *RAS* помимо *KRAS* имеет еще 2 члена: *HRAS* и *NRAS*.

Считалось, что мутации гена *NRAS* встречаются в 2–2,5 % случаев КРР и так же, как мутации *KRAS*, сопровождаются отсутствием ответа на анти-EGFR-терапию. Так, в соответствии с данными исследования, проведенного W. De Roock et al. и опубликованного в 2010 г., оказалось, что у пациентов с мутированным типом *NRAS* объективный ответ на терапию с добавлением цетуксимаба составил лишь 7,7 %, тогда как при наличии в опухолевых клетках дикого типа генов *KRAS* и *NRAS* ответивших на лечение оказалось 38,1 % [8].

Эти данные приобретают еще большее значение в свете новых сведений о частоте мутаций в гене *KRAS/NRAS*,

полученных в результате ретроспективного анализа данных исследования PRIME [9]. Авторами проведен дополнительный анализ образцов опухоли с целью регистрации дополнительных мутаций (*KRAS* экзон 3, экзон 4; *NRAS* экзон 2, экзон 3, экзон 4; *BRAF* экзон 15). Целью исследования было выявление взаимосвязи результатов лечения с определенными вариантами мутаций генов. Оказалось, что при наличии в образцах опухолевой ткани 2-го экзона гена *KRAS* дикого типа регистрировались мутации в этом же экзоне гена *NRAS* в 3 %. Дополнительно к этому в 3-м экзоне были выявлены мутации *KRAS* в 4 % и *NRAS* в 4 %. Частота мутаций в 4-м экзоне *KRAS* составила 6 %. Таким образом, общая частота мутаций *RAS* увеличилась на 17 %. Помимо этого, в 15-м экзоне в 8 % случаев определялась мутация *BRAF*. При сравнении показателя медианы времени до прогрессирования (ВДП) заболевания у больных, получавших терапию FOLFOX в комбинации с панитумумабом, отобранных на основании изучения статуса *KRAS* (2-й экзон – дикий тип) и статуса *RAS* (дикий тип), было отмечено увеличение данного показателя. Так, в первом случае медиана составила 9,6 мес (HR 0,80), тогда как при наличии дикого типа *RAS* этот показатель увеличился до 10,1 мес (HR 0,72). Еще более важными представляются результаты, полученные у больных с диким типом *KRAS* (2-й экзон) и мутантным по другим экзонам. Оказалось, что в этом случае медиана ВДП болезни составила 7,3 мес в сравнении с 8,0 мес у больных, получавших только ХТ (ОР 1,28). Аналогичные результаты были отмечены и при оценке общей выживаемости (ОВ). В группе больных с диким типом *KRAS* (2-й экзон) медиана ОВ составила 23,9 мес (ОР 0,83), а в группе с диким типом *RAS* медиана ОВ возросла до 26,0 мес (ОР 0,78). И вновь при наличии мутаций *RAS* в образцах опухолей с диким *KRAS* (2-й экзон) показатель медианы ОВ в группе больных, получавших в дополнение к ХТ панитумумаб, оказался хуже в сравнении с одной ХТ (17,1 и 18,3 мес, ОР 1,29). На основании проведенного исследования авторами был сделан вывод о достоверном увеличении медианы общей продолжительности жизни на 5,8 мес у больных, получающих FOLFOX в сочетании с панитумумабом, в сравнении с одной ХТ у больных с диким типом *RAS* в образцах опухолевой ткани. Необходимо дополнительно отметить, что значение мутации в гене *BRAF* оказалось незначимым с точки зрения ответа на лекарственную терапию. Этот показатель оказался важным в отношении неблагоприятного прогноза течения заболевания. Таким образом, на сегодняшний день наличие мутации *BRAF* рассматривается как негативный прогностический, но не предиктивный фактор.

После проведенного анализа было принято решение пересмотреть результаты проводимого исследования II фазы PEAK, в котором пациенты с диким типом *KRAS* (2-й экзон) мКРР получают в качестве первой

линии терапии режим mFOLFOX6 в сочетании с одним из таргетных препаратов – бевацизумабом или панитумумабом. Основной целью этого исследования являлась оценка ВДП заболевания. Помимо этого изучался аналогичный показатель, общая продолжительность жизни, объективный ответ и профиль токсичности среди пациентов с диким типом *RAS* [10]. Среди пациентов, включенных в исследование, при наличии дикого типа гена *KRAS* (2-й экзон) были обнаружены дополнительные мутации в 3-м экзоне (59, 61) этого гена в 4 %, в 4-м экзоне (117, 146) в 7 % и в гене *NRAS* во 2-м экзоне (12, 13) в 5 %, в 3-м экзоне (59, 61) в 6 %. При оценке результатов лечения среди первично отобранных больных с диким типом гена *KRAS* (2-й экзон) (142 пациента, получавших FOLFOX6 + панитумумаб, и 143 пациента, получавших FOLFOX6 + бевацизумаб) медиана ВДП оказалась одинаковой и составила 10,9 и 10,1 мес соответственно ( $p = 0,22$ ). При последующем отборе пациентов с диким типом *RAS* в обеих группах (88 и 82 больных соответственно) разница в показателе медианы ВДП составила 2,9 мес в пользу добавления панитумумаба, и эти различия оказались достоверными. Так, медиана ВДП в группе FOLFOX6 + панитумумаб возросла до 13 мес (ОР 0,66,  $p = 0,03$ ). Особенно впечатляющей оказалась медиана общей продолжительности жизни. В группе панитумумаба она вплотную приблизилась к 3,5 года и составила 41,3 мес, превысив аналогичный показатель в группе бевацизумаба на 12,4 мес (медиана ОВ 28,9 мес; HR = 0,63,  $p = 0,058$ ). Значение дополнительных мутаций *KRAS/NRAS* при наличии дикого типа *KRAS* по 2-му экзону было отчетливо продемонстрировано в данном исследовании. В частности, среди этой группы пациентов (24 больных группы панитумумаба и 27 больных группы бевацизумаба) медиана ВДП оказалась на 1,1 мес короче среди пациентов, получавших ХТ в сочетании с панитумумабом (7,8 и 8,9 мес соответственно; ОР 1,39,  $p = 0,32$ ). Важно отметить, что никаких дополнительных токсических реакций, так же как и тяжести их проявления, среди «обогащенной» популяции пациентов выявлено не было. Таким образом, из проведенного анализа были сделаны 2 основных вывода: у пациентов с диким типом *RAS* проведение лекарственной терапии на основе оксалиплатинсодержащего режима (FOLFOX6) в сочетании с панитумумабом позволяет добиться достоверного увеличения показателей ВДП и общей продолжительности жизни больных мКРР в сравнении с аналогичным режимом ХТ с добавлением бевацизумаба. Напротив, у пациентов с мутированным геном *RAS* онкологические результаты хуже при назначении панитумумаба в дополнение к оксалиплатинсодержащему режиму FOLFOX6.

Таким образом, можно констатировать, что отбор пациентов для терапии с включением анти-EGFR-препаратов следует осуществлять на основании изуче-

ния статуса мутации генов семейства *RAS*, а не только мутаций 2-го экзона гена *KRAS*, что обеспечит более точное выделение группы больных, у которых данная терапия будет максимально эффективной.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующее заключение:

1. Для определения показаний к назначению ХТ с включением оксалиплатина в сочетании с панитумумабом при мКРР необходимо исследование статуса генов *RAS*.

2. Данную лечебную комбинацию не следует использовать при наличии мутаций, что связано с ухудшением показателей выживаемости без прогрессирования и ОВ у этой категории больных.

3. Проведение первой линии лекарственной терапии FOLFOX6 в сочетании с панитумумабом больным мКРР при наличии у них дикого типа *RAS* позволяет достичь медианы ВДП заболевания 13 мес, а медианы общей продолжительности жизни 41,3 мес.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. М., 2013.
3. Benson A.B. 3<sup>rd</sup>, Arnoletti J.P., Bekaii-Saab T. Colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:1238–90.
4. Hynes N.E., Lane H.A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005;5(5):341–54.
5. Инструкция по применению препарата Вектибикс (Vectibix).
6. ASCO Provisional Clinical Opinion Recommendations, 2008.
7. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697–705.
8. 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(8):753–62.
9. Oliner K.S., Douillard J.-Y., Siena S. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. ASCO 2013 (Poster Discussion Session, Gastrointestinal (Colorectal) Cancer). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 3511).
10. Schwartzberg L.S., Fernando R., Karthaus M. et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase 2 study of FOLFOX6 + panitumumab or bevacizumab as first-line treatment for wild type KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer. ASCO 2013 (General Poster Session, Gastrointestinal (Colorectal) Cancer). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 3631).