

# Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования

М.Ю. Федянин<sup>1,2,3,✉</sup>, fedianinmu@mail.ru, Х.Х.-М. Эльснукеева<sup>1</sup>, И.А. Демидова<sup>4</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>4</sup>, Ю.А. Шельгин<sup>5</sup>, А.С. Цуканов<sup>5</sup>, М.В. Панина<sup>5</sup>, В.П. Шубин<sup>5</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>6,7</sup>, Е.Ю. Карпенко<sup>8</sup>, Л.В. Болотина<sup>8</sup>, А.В. Кудрявцева<sup>8,9</sup>, М.Л. Филипенко<sup>10</sup>, И.П. Оскорбин<sup>10</sup>, Л.Ю. Владимирович<sup>11</sup>, Н.Н. Тимошкина<sup>11</sup>, О.И. Кит<sup>11</sup>, А.М. Строганова<sup>1</sup>, С.Л. Дранко<sup>1</sup>, А.И. Сендерович<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>1,12</sup>, С.А. Тюлядин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

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

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

<sup>4</sup> Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26

<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2

<sup>6</sup> Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

<sup>7</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>8</sup> Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

<sup>9</sup> Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32

<sup>10</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8

<sup>11</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

<sup>12</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 47

## Резюме

**Введение.** По данным литературы, наличие мутации в гене BRAF при метастатическом раке толстой кишки определяет неблагоприятный прогноз течения болезни, частота встречаемости данной альтерации варьирует от 2 до 14%. Целью настоящего исследования было определение частоты встречаемости мутации в гене BRAF и определение прогноза течения болезни в популяции больных раком толстой кишки в РФ.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов работы молекулярно-генетических лабораторий 7 клиник РФ. Отбирались все случаи заключений до 2018 г. включительно с наличием мутаций в гене BRAF у больных раком толстой кишки за все время работы лабораторий. По результатам генетического анализа проводился поиск клинических данных пациентов. В качестве основных методов в большинстве лабораторий с целью выявления мутации в гене BRAF применялась ПЦП с высокотемпературным плавлением и прямое секвенирование по Сэнгеру. С целью выявления специфических характеристик пациентов с мутацией в гене BRAF из общей базы больных отделения химиотерапии №2 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было отобрано 103 пациента с мутацией в генах RAS и 58 пациентов с диким типом генов RAS и BRAF, которые проходили лечение в аналогичные периоды времени. В качестве основных критериев эффективности первой линии рассматривались выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

**Результаты и обсуждение.** Из 8 648 заключений лабораторий мутация в гене BRAF описана у 437 (5,17%) больных раком толстой кишки. Клинические данные собраны у 131 пациента (30%). После восходящего отдела ободочной кишки второй по локализации частью толстой кишки при мутации в гене BRAF была прямая кишка. В первой линии терапии объективный эффект достигнут у 31% пациентов, медиана ВБП составила 6 мес. Не обнаружено различий в ВБП и ОВ между режимами FOLFOXIRI и двойными комбинациями (XELOX/FOLFOX или XELIRI/FOLFIRI) при mBRAF (ОР 0,9, 95% ДИ 0,49–1,52,  $p = 0,6$  и ОР 1,5, 95% ДИ 0,61–4,1,  $p = 0,35$  соответственно).

**Выводы.** В отличие от западных стран частота выявления мутации в гене BRAF в РФ ниже, второй по частоте локализацией первичной опухоли была прямая кишка. Нами не обнаружено различий в выживаемости между режимами FOLFOXIRI и двойными комбинациями.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, mBRAF, эпидемиология, прогноз, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

**Для цитирования:** Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Демидова И.А., Строяковский Д.Л., Шельгин Ю.А., Цуканов А.С., Панина М.В., Шубин В.П., Моисеенко Ф.В., Карпенко Е.Ю., Болотина Л.В., Кудрявцева А.В., Филипенко М.Л., Оскорбин И.П., Владимиров Л.Ю., Тимошкина Н.Н., Кит О.И., Стrogанова А.М., Дранко С.Л., Сендерович А.И., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2021;(4S):52–63. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Incidence and prognostic factors in patents (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia

Mikhail Yu. Fedyanin<sup>1,2,3✉</sup>, fedianinmu@mail.ru, Kheda Kh.-M. Ehlsnukaeva<sup>1</sup>, Irina A. Demidova<sup>4</sup>, Daniil L. Stroyakovskiy<sup>4</sup>, Yuri A. Shelygin<sup>5</sup>, Alexei S. Tsukanov<sup>5</sup>, Mariya V. Panina<sup>5</sup>, Vitaly P. Shubin<sup>5</sup>, Fedor V. Moiseenko<sup>6,7</sup>, Elena Yu. Karpenko<sup>8</sup>, Larisa V. Bolotina<sup>8</sup>, Anna V. Kudryavtseva<sup>8,9</sup>, Maxim L. Filipenko<sup>10</sup>, Igor P. Oskorbin<sup>10</sup>, Lubov Yu. Vladimirova<sup>11</sup>, Natalia N. Timoshkina<sup>11</sup>, Oleg I. Kit<sup>11</sup>, Anna M. Stroganova<sup>1</sup>, Svetlana L. Dranko<sup>1</sup>, Anastasia I. Senderovich<sup>1</sup>, Alexey A. Tryakin<sup>1,12</sup>, Sergei A. Tjulandin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 21/3, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

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

<sup>4</sup> Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Istra Township, Stepanovskoe P/O, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia

<sup>5</sup> Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

<sup>6</sup> St Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic); 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

<sup>7</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

<sup>8</sup> Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

<sup>9</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119334, Russia

<sup>10</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

<sup>11</sup> National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

<sup>12</sup> Bashkir State Medical University; 47, Zaki Validi St., Ufa, 450008, Russia

### Abstract

**Introduction.** mBRAF mCRC has the aggressive phenotype. The incidence of such mutation in Europe and the USA is around 8–14%, in Asian countries – 4–8%. The purpose of this population-based study was to determine the incidence and identifying prognostic factors in pts with mBRAF mCRC in Russia.

**Materials and methods.** A multicenter retrospective analysis of clinical data and treatment results of pts with mBRAF mCRC was performed. The main method for determining mutations was a PCR. The main efficacy endpoint was progression free survival (PFS) at the 1 st line. Multivariate analysis was performed using Cox regression model.

**Results and discussion.** 437 out of 8648 pts (5.17%) with a known mutational status had mBRAF (V600). Clinical data were collected from 131/437 (30%): the right-sided primary tumor – in 58,6%, left-sided – in 19%, rectum – in 21,4%. ORR in pts with mBRAF was 31%, median PFS was 6 months. We didn't revealed any differences between FOLFOXIRI and doublets (XELOX/FOLFOX or XELIRI/FOLFIRI) in terms of PFS (HR 0.9, 95% CI 0.49–1.52, p = 0.6) and OS (HR 1.5, 95% CI 0.61–4.1, p = 0.35) in pts with mBRAF.

**Conclusions.** The incidence of mBRAF gene in the population of pts with mCRC in the Russia is low and we found a high incidence of localization of the primary tumor in the rectum. We didn't reveal any differences between the usual duplets and standard regimen for such mutation - FOLFOXIRI in term of 1 st line PFS.

**Keywords:** colorectal cancer, mBRAF, epidemiology, prognosis, free progression survival, overall survival

**For citation:** Fedyanin M.Yu., Ehlsnukaeva Kh.Kh.-M., Demidova I.A., Stroyakovskiy D.L., Shelygin Yu.A., Tsukanov A.S., Panina M.V., Shubin V.P., Moiseenko F.V., Karpenko E.Yu., Bolotina L.V., Kudryavtseva A.V., Filipenko M.L., Oskorbin I.P., Vladimirova L.Yu., Timoshkina N.N., Kit O.I., Stroganova A.M., Dranko S.L., Senderovich A.I., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Incidence and prognostic factors in patents (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):52–63. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63.

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

## ВВЕДЕНИЕ

При анализе динамики тестирования различных биомаркеров у 20 333 больных метастатическим раком толстой кишки в США с 2013 по 2018 г. отмечено, что частота определения мутационного статуса генов BRAF увеличилась с 25,55 до 53,65% и достигла значений определения мутационного статуса генов RAS в 2018 г. 52,03% [1]. Это свидетельствует о клиническом значении данного показателя, и в первую очередь как аналогично мутациям в генах RAS за счет подтверждения его негативного предикторного значения в отношении эффективности антиEGFR-моноклональных антител [2, 3], а также появления новых опций системной терапии в лечении данного подтипа опухолей – комбинации ингибиторов BRAF и антиEGFR-антител с или без ингибиторов MEK [4]. Следует отметить агрессивное течение [5] и неблагоприятный прогноз при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF: 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. [7].

Мутации в гене BRAF можно разделить на три класса в зависимости от сохранения тирозинкиназной активности молекулы. Наиболее часто встречаются мутации I класса (V600), при которых отмечается высокая тирозинкиназная активность молекулы. При мутациях не-V600 в гене BRAF тирозинкиназная активность образуемой белковой молекулы либо низкая (III класс), когда возможно применять антиEGFR-антитела и прогноз болезни приближен к пациентам с диким типом гена BRAF, или находится на промежуточном/высоком уровне активности (II класса), когда течение болезни близко к пациентам с I классом мутации [8, 9].

Частота встречаемости мутации V600, как наиболее патогенной и частой, по результатам различных исследований колеблется от 1 до 14,5%. При этом реже данная мутация встречается среди пациентов с метастатическим раком толстой кишки в странах Азиатского региона – 4,4–7% [10–12], тогда как в странах Европы и Северной Америки частота встречаемости мутации находится в диапазоне 8–14,5% [13–17]. В то же время популяционных данных по встречаемости мутаций в гене BRAF в Российской Федерации не опубликовано. Нами инициировано ретроспективное многоцентровое исследование по оценке встречаемости мутаций в гене BRAF при метастатическом раке толстой кишки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов работы молекулярно-генетических лабораторий 7 клиник РФ:

- ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России,
- Городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы,
- ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,

- ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»,

- МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,

- Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН,

- ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,

- Новосибирский государственный университет.

В связи с относительной редкостью данного типа молекулярно-генетического нарушения предварительный расчет выборки не проводился. Отбирались все случаи заключений до 2018 г. включительно с наличием мутаций в гене BRAF у больных с метастатическим раком толстой кишки за все время работы лабораторий. По результатам генетического анализа проводился поиск клинических данных пациентов. С целью выявления специфических характеристик пациентов с мутацией в гене BRAF из общей базы больных отделения химиотерапии №2 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было отобрано 103 пациента с мутацией в генах RAS и 58 пациентов с диким типом генов RAS и BRAF, которые проходили лечение в аналогичные периоды времени.

В качестве основных методов в большинстве лабораториях с целью выявления мутации в гене BRAF применялась ПЦР с высокоразрешающим плавлением и прямое секвенирование по Сэнгеру, что позволяло определять не только мутации 600 кодона, но и близлежащих кодонов (например, иногда встречающиеся D594X и G596X). Мог применяться набор cobas 4800 BRAF V600 Mutation test (Roche), который определял только мутации 600 кодона (V600E, V600Ecomplex, V600K, V600D) без их идентификации.

В качестве основных критериев эффективности рассматривались выживаемость без прогрессирования (ВБП), рассчитывавшаяся с момента начала первой линии химиотерапии до прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения; и общая выживаемость (ОВ), рассчитывавшаяся с момента начала первой линии химиотерапии до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер и при этом не имел прогрессирования заболевания, рассматривались как цензурированные события. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана – Майера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранг-теста, теста Breslow – Wilcoxon или с помощью Соx-анализа в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применялся метод Fisher. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – тест Mann – Whitney. При использовании перечисленных методов статистики при-

● **Рисунок 1.** Рисунок 1. Частота выявления мутаций в гене BRAF в зависимости от лаборатории  
 ● **Figure 1.** Laboratory-dependent frequency of BRAF mutation detection



менялся 95% доверительный интервал и значение двустороннего «р». Многофакторный анализ проводился с помощью пошагового регрессионного анализа Соx.

Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20), ряд графиком представлены с помощью программы Graph Pad v.5.0 и программы Microsoft® Excel® 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 8 648 заключений лабораторий мутация в гене BRAF описана у 437 (5,17%) больных раком толстой кишки. При этом частота выявления мутации варьировала от 0 до 12% в зависимости от лаборатории (рис. 1).

Клинические данные удалось собрать у 131 пациентов (30%). Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от мутационного статуса опухоли представлена в табл. 1.

Мутация V600 описана у подавляющего процента пациентов (97%), только у 4 больных встречалась мутация в гене BRAF другой локализации. Микросателлитная нестабильность высокой степени выявлена у 11,5% пациентов с mBRAF, у которых она была определена.

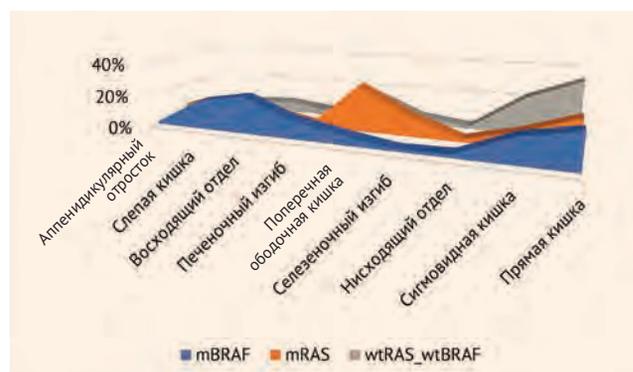
Как видно из табл. 1, в отличие от других мутационных фенотипов, при мутации в гене BRAF чаще опухоли были более распространенными как по индексу T, так и по индексу N, чаще встречалось синхронное метастазирование и описано большее число органов, пораженных метастазами. Рассматривая локализацию первичной опухоли, отметим, что для мутации в гене BRAF было характерно поражение правых отделов толстой кишки (слепая, восходящий отдел, печеночных изгиб), но не аппендикулярного отростка. После восходящего отдела ободочной кишки второй по локализации частью толстой кишки при мутации в гене BRAF была прямая кишка. Крайне редко мутация в гене BRAF встречалась при опухолях в селезеночном изгибе и в нисходящем отделе ободочной кишки (рис. 2).

Морфологически опухоли не отличались от других мутационных фенотипов ни по частоте наличия перстневидноклеточного компонента, ни муцинозного компонента в опухоли, хотя для мутации в гене BRAF чаще описана высокая степень злокачественности. Следует отметить, что для мутации в гене BRAF было характерно поражение метастазами брюшины и развитие рецидивов после удаления первичной опухоли.

Информация о первой линии терапии доступна у 118 пациентов (90%) (табл. 2). Хирургическое удаление мета-

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли и мутационного статуса генов RAS и BRAF

● **Figure 2.** Distribution of patients according to the primary tumour localization and the RAS and BRAF mutation status



стазов проведено 19,8% пациентам. Системная терапия первой линии преимущественно проводилась режимами с включением оксалиплатина и фторпиримидинов (50%) и бевацизумабом (84,3%). У 6 пациентов с быстрым прогрессированием на фоне или после окончания адьювантной химиотерапии проводилась терапия антителами к PD-1 или ингибиторами BRAF (+/- MEK) с антиEGFR-антителами.

Объективный эффект среди тех, кому он был определен, достигнут у 31% пациентов.

Учитывая, что ни один пациент с неV600-мутацией не умер, а также данные литературы, что данный класс мутаций отличается благоприятным прогнозом [8], из дальнейшего анализа выживаемости эти пациенты были исключены, равно как и пациенты, которым проводилась в первой линии иммунотерапия и лечение ингибиторами BRAF (+/- MEK) с антиEGFR-антителами. Таким образом, итоговая популяция пациентов с мутацией V600E для оценки выживаемости и прогноза течения метастатического заболевания включила 109 больных.

Медиана ВБП в первой линии в группе больных с мутацией в гене BRAF составила 6 мес. против 9 мес. в группе mRAS (ОР 0,54, 95% ДИ 0,39–0,76,  $p < 0,001$ ) и 12 мес. в группе wtRAS/wtBRAF (ОР 0,32, 95% ДИ 0,2–0,49,  $p < 0,001$ ) (рис. 3).

Так как медиана наблюдения за пациентами с мутацией в гене BRAF составила всего 7 мес. (от 1 до 39 мес.), расчетные показатели ОВ значительно не отличались от таковых при мутации в генах RAS: медианы составили 29 мес. против 25 мес. (ОР 0,95,

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов в зависимости от мутационного статуса опухоли  
 ● **Table 1.** Characteristics of patients according to the tumour mutation status

Признак	mBRAF n = 131 (100%)	mRAS n = 103 (100%)	wtRAS/wtBRAF n = 58 (100%)	p
Возраст (среднее, мин. – макс., σ)	58,8 (20–79, 12,1)	58,8 (30–81, 10,1)	55,9 (31–76, 11,3)	0,2
Женский пол	82 (62,6%)	60 (58,3%)	28 (48,3%)	0,18
Сопутствующая патология	44 (33,6%)	48 (46,6%)	15 (25,8%)	0,02
Сердечно-сосудистая патология	35 (26,7%)	29 (28,1%)	7 (12,1%)	0,04
Сахарный диабет	5 (3,8%)	11 (10,7%)	2 (3,4%)	0,08
Первично-множественная опухоль	13 (9,9%)	5 (4,8%)	1 (1,7%)	0,09
Индекс T:				
1	1 (0,8%)	0	0	1,0
2	3 (2,3%)	4 (3,9%)	2 (3,5%)	0,7
3	41 (31,3%)	52 (50,5%)	35 (60,3%)	<0,001
4	59 (45%)	36 (35%)	18 (31%)	0,1
Нет данных	27 (20,6%)	11 (10,6%)	3 (5,2%)	0,009
Индекс N:				
0	24 (18,3%)	43 (41,7%)	33 (56,9%)	<0,001
1	24 (18,3%)	26 (25,3%)	7 (12,1%)	0,1
2	43 (32,8%)	17 (16,5%)	11 (19%)	0,01
Нет данных	40 (30,6%)	17 (16,5%)	7 (12%)	0,005
Синхронные метастазы	77 (58,7%)	41 (39,8%)	16 (27,6%)	<0,001
Стадия:				
1	4 (3,1%)	0	5 (8,6%)	0,01
2	18 (13,7%)	21 (20,3%)	15 (25,9%)	0,1
3	32 (24,5%)	36 (35%)	21 (36,2%)	0,1
4	77 (58,7%)	41 (39,8%)	16 (27,6%)	<0,001
Нет данных	0	5 (4,9%)	1 (1,7%)	0,02
Перстневидноклеточный компонент	2 (1,5%)	0	1 (1,7%)	0,4
Муцинозный компонент	14 (10,7%)	19 (18,4%)	10 (17,2%)	0,2
Степень злокачественности:				
G1	8 (6,1%)	11 (10,7%)	9 (15,5%)	0,1
G2	55 (42%)	64 (62,1%)	35 (60,3%)	0,004
G3	27 (20,6%)	10 (9,7%)	6 (10,4%)	0,04
Нет данных	41 (31,3%)	18 (17,5%)	8 (13,8%)	0,01
Тип мутации:				
V600	127 (97%)	-	-	-
Не V600	4 (3%)	-	-	-
Микросателлитная нестабильность:				
MSS	46 (35,1%)	-	-	-
MSI-H	6 (4,6%)	-	-	-
(11,5% среди тех, кому определена)				
Нет данных	79 (60,3%)	-	-	-
Локализация первичной опухоли:				
Апендикулярный отросток	2 (1,5%)	7 (6,8%)	2 (3,4%)	0,09
Слепая кишка	23 (17,6%)	12 (11,7%)	3 (5,2%)	0,06
Восходящий отдел	30 (22,9%)	7 (6,8%)	4 (6,9%)	<0,001
Печеночный изгиб	15 (11,5%)	2 (1,9%)	2 (3,5%)	0,007
Поперечная ободочная кишка	8 (6,1%)	29 (28,2%)	10 (17,2%)	<0,001
Селезеночный изгиб	2 (1,5%)	13 (12,6%)	3 (5,2%)	0,002
Нисходящий отдел	3 (2,3%)	2 (1,9%)	1 (1,7%)	1,0
Сигмовидная кишка	20 (15,3%)	10 (9,7%)	13 (22,4%)	0,09
Прямая кишка	28 (21,4%)	21 (20,4%)	20 (34,5%)	0,1
Удаление первичной опухоли	112 (85,5%)	90 (90,9%)	45 (77,6%)	0,3
Адьювантная химиотерапия:				
Фторпиримидины	40 (30,5%)	29 (28,2%)	14 (24,1%)	0,7
Оксалиплатин со фторпиримидинами	15 (37,5%)	7 (24,1%)	3 (21,4%)	0,3
Оксалиплатин со фторпиримидинами	25 (62,5%)	22 (75,9%)	11 (78,6%)	0,9
Локализация метастазов:				
Печень	71 (54,2%)	61 (59,2%)	42 (72,4%)	0,06
Легкие	29 (22,1%)	35 (34%)	17 (29,3%)	0,1
Кости	9 (6,9%)	2 (1,9%)	2 (2,4%)	0,2
Яичники	9 (6,9%)	6 (5,8%)	5 (8,6%)	0,8
Брюшина	58 (44,3%)	21 (20,4%)	4 (6,9%)	<0,001
Большой сальник	9 (6,9%)	-	-	-
Забрюшинные лимфоузлы	26 (19,8%)	15 (14,6%)	6 (10,3%)	0,2
Рецидив	16 (12,2%)	4 (6,3%)	0	0,002
Лимфоузлы средостения	9 (6,9%)	7 (6,8%)	5 (8,6%)	0,9
Периферические лимфоузлы	5 (3,8%)	4 (3,9%)	3 (5,2%)	0,9
Головной мозг	2 (1,5%)	1 (1%)	0	1,0
Надпочечники	2 (1,5%)	-	-	-
Асцит	3 (2,3%)	6 (5,8%)	3 (5,2%)	0,3
Количество органов с метастазами:				
1	52 (39,7%)	50 (48,5%)	37 (63,8%)	0,01
2	43 (32,8%)	25 (24,3%)	14 (24,1%)	0,3
3 и более	36 (27,5%)	28 (27,2%)	7 (12,1%)	0,04

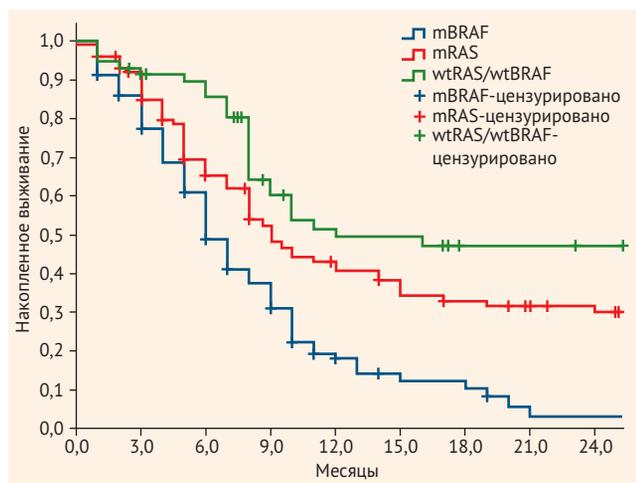
● **Таблица 2.** Распределение больных с мутацией в гене BRAF в зависимости от лечебных опций, статуса ECOG и эффективности первой линии терапии

● **Table 2.** Distribution of patients with BRAF mutation according to the treatment options, ECOG status and the first-line therapy effectiveness

Признак	n (%)
Хирургическое удаление метастазов	26 (19,8%)
Терапия 1-й линии:	118 (90%)
Фторпиримидины в монорежиме	11 (9,4%)
XELOX/FOLFOX	59 (50%)
XELIRI/FOLFIRI	22 (18,6%)
FOLFOXIRI	20 (17%)
Иммунотерапия	3 (2,5%)
Ингибиторы BRAF (+/- MEK), антиEGFR	3 (2,5%)
Таргетная терапия вместе с химиотерапией:	51 (44,9%)
Бевацизумаб	43 (84,3%)
АнтиEGFR-антитела	8 (15,7%)
Поддерживающая терапия	19 (16,1%)
Статус ECOG на момент начала 1-й линии терапии:	
0	12 (10,2%)
1	19 (16,1%)
2	1 (0,8%)
3	2 (1,6%)
Нет данных	85 (72%)
Эффективность 1-й линии терапии:	29 (24,6%)
Объективный эффект	9 (31%)
Стабилизация	10 (34,5%)
Прогрессирование	10 (34,5%)

● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в первой линии в зависимости от мутационного статуса

● **Figure 3.** First-line progression-free survival according to mutation status



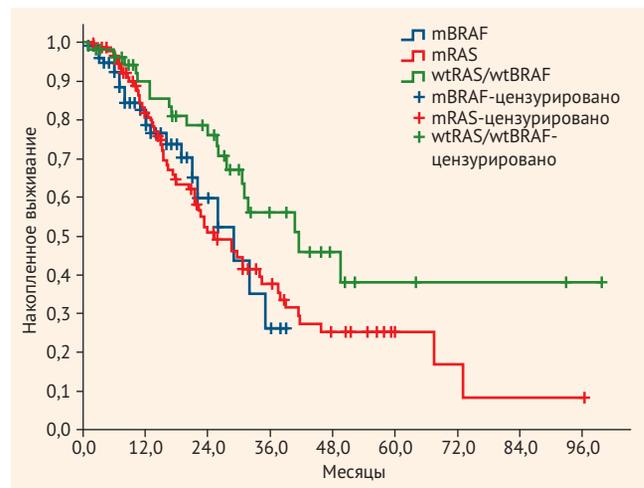
95% ДИ 0,58–1,55,  $p = 0,8$ ) соответственно. В то же время медиана ОБ в группе wtRAS/wtBRAF была значимо выше и составила 41 мес. (ОР 0,51, 95% ДИ 0,3–0,94,  $p = 0,03$ ) (рис. 4).

При изучении влияния режима химиотерапии первой линии на ВБП наихудшие результаты получены для монотерапии фторпиримидинами (рис. 5, 6, табл. 3).

Также не обнаружено различий в ВБП между режимами FOLFOXIRI и двойными комбинациями (XELOX/

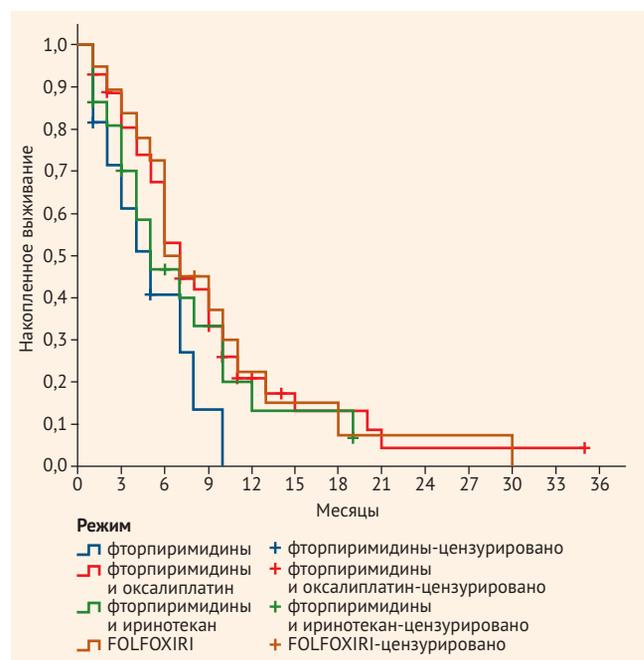
● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в зависимости от мутационного статуса

● **Figure 4.** Overall survival according to mutation status



● **Рисунок 5.** Сравнение выживаемости и без прогрессирования в первой линии в зависимости от режима химиотерапии

● **Figure 5.** Comparison of first-line progression-free survival based on chemotherapy regimen

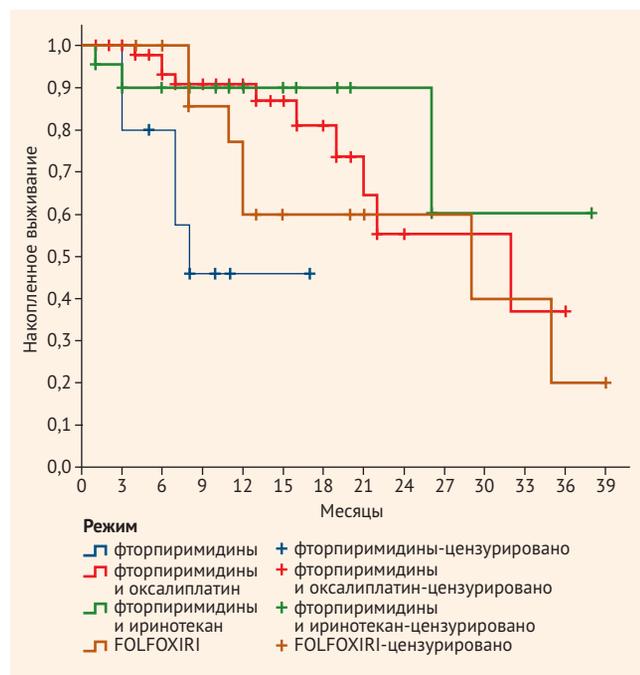


FOLFOX или XELIRI/FOLFIRI): медиана ВБП составила 7 мес. в обеих группах (ОР 0,9, 95% ДИ 0,49–1,52,  $p = 0,6$ ) (рис. 7); расчетная медиана ОБ составили 29 и 32 мес. соответственно (ОР 1,5, 95% ДИ 0,61–4,1,  $p = 0,35$ ).

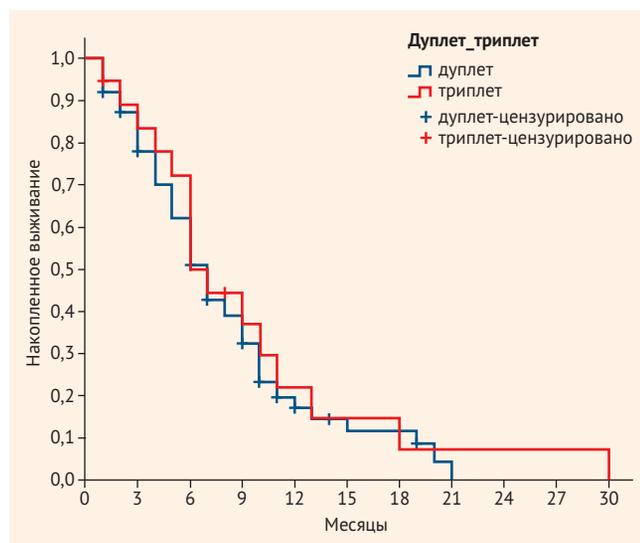
Учитывая медиану наблюдения, однофакторный и многофакторный анализы проведены только для признаков в отношении ВБП. Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 4.

По результатам многофакторного анализа только локализация метастазов в забрюшинных лимфоузлах и надпочечниках обладала независимым негативным прогностическим значением.

● **Рисунок 6.** Общая выживаемость при проведении первой линии терапии в зависимости от режима химиотерапии  
 ● **Figure 6.** Overall survival in first line therapy based on the chemotherapy regimen



● **Рисунок 7.** Выживаемость без прогрессирования в первой линии в зависимости от режима химиотерапии (FOLFOXIRI против двойных комбинаций)  
 ● **Figure 7.** First-line progression-free survival based on chemotherapy regimen (FOLFOXIRI versus dual combinations)



## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенной нами работы частота мутаций в гене BRAF в РФ составила 5,2% и в подавляющем большинстве была представлена V600. Данная частота встречаемости больше характерна для стран Азии, за исключением Японии [10, 11, 18]. Еще одной особенностью, характерной для пациентов с мутацией в гене BRAF

● **Таблица 3.** Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от режима первой линии терапии  
 ● **Table 3.** Progression-free and overall survival rates based on the first-line therapy regimen

Режим терапии	Медиана, мес.	p	ОР (95% ДИ)
<b>Выживаемость без прогрессирования</b>			
фторпиримидины	5 мес.	0,2	-
фторпиримидины и оксалиплатин	7 мес.	0,05	0,5 (0,2–1,0)
фторпиримидины и иринотекан	5 мес.	0,3	0,6 (0,3–1,4)
FOLFOXIRI	7 мес.	0,09	0,5 (0,2–1,1)
<b>Общая выживаемость</b>			
фторпиримидины	8 мес.	-	-
фторпиримидины и оксалиплатин	32 мес.	0,004	0,2 (0,06–0,6)
фторпиримидины и иринотекан	Не достигнуто	0,01	0,2 (0,03–0,7)
FOLFOXIRI	29 мес.	0,05	0,3 (0,08–1,0)

Азиатского региона, оказалась частая локализация первичной опухоли в прямой кишке, что также было характерно и для нашей популяции пациентов (21,4%), что казуистически редко встречается в странах Европы и США [19]. Интересно, что в Бразилии и Мексике также отмечена высокая частота локализации первичной опухоли в прямой кишке при мутации в гене BRAF; также в Мексике отмечена низкая частота встречаемости данной альтерации – до 4%, хотя в других странах Латинской Америки частота встречаемости мутации доходит до 7,8% [20]. Вероятно, частота встречаемости мутации в гене BRAF и взаимосвязь с локализацией в первичной опухоли связаны не с генетическими этническими особенностями, а с особенностями питания, факторами окружающей среды и изменениями микрофлоры организма.

С другой стороны, при мутации в гене BRAF относительно часто до 30–40% случаев встречается высокий уровень микросателлитной нестабильности независимо от региона [21], что наблюдалось в нашей популяции пациентов только у 11,5%. Связан ли данный факт с особенностями популяции больных метастатическим раком толстой кишки в РФ или низкой частотой определения данного нарушения механизмов репарации на этапе проведения исследования в РФ в 2018 г., пока неизвестно, это требует дополнительной исследовательской работы. Хотя, по данным проспективного рандомизированного исследования BEACON, именно в популяции больных с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене BRAF, пусть во 2-й или 3-й линии терапии, такое сочета-

● **Таблица 4.** Результаты однофакторного и многофакторного анализа  
 ● **Table 4.** Results of univariate and multivariate analysis

Признак	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	р	ОР (95% ДИ)	р
Возраст	1,0 (0,9–1,1)	0,6	-	-
Пол	0,9 (0,4–2,1)	0,8	-	-
Сопутствующая патология	2,7 (1,2–5,7)	0,02	1,1 (0,9–1,5)	0,6
Первично-множественная опухоль	0,3 (0,04–2,3)	0,3	-	-
Индекс Т	0,9 (0,8–1,1)	0,6	-	-
Индекс N	0,9 (0,9–1,1)	0,8	-	-
Синхронные метастазы	0,8 (0,3–1,9)	0,6	-	-
Стадия	1,7 (1,2–2,6)	0,007	1,1 (0,9–1,5)	0,3
Перстневидноклеточный компонент	2,1 (0,3–15,8)	0,5	-	-
Муцинозный компонент	0,7 (0,2–2,5)	0,6	-	-
Степень злокачественности	0,9 (0,8–1,1)	0,5	-	-
Микросателлитная нестабильность	1,0 (0,9–1,1)	0,9	-	-
Локализация первичной опухоли	0,8 (0,8–1,02)	0,1	-	-
Удаление первичной опухоли	1,0 (0,3–3,3)	1,0	-	-
Адьювантная химиотерапия	0,9 (0,3–2,4)	0,8	-	-
Метастазы в печени	1,7 (0,7–3,8)	0,2	-	-
Метастазы в легкие	0,5 (0,2–1,2)	0,1	-	-
Метастазы в кости	1,6 (0,4–6,8)	0,5	-	-
Метастазы в яичниках	1,7 (0,4–7,5)	0,5	-	-
Метастазы по брюшине	1,5 (0,7–3,4)	0,3	-	-
Метастазы в большой сальник	1,0 (0,2–4,3)	1,0	-	-
Метастазы в забрюшинные лимфоузлы	2,4 (1,1–5,7)	0,04	1,9 (1,1–3,3)	0,02
Рецидив	0,3 (0,04–2,4)	0,3	-	-
Метастазы в периферические лимфоузлы	0,4 (0,06–3,3)	0,4	-	-
Метастазы в головном мозге	0,05 (0,01–192 071)	0,7	-	-
Метастазы в надпочечнике	3,7 (0,8–16,4)	0,08	11,8 (2,5–56,4)	0,002
Асцит	0,05 (0,001–964 230)	0,7	-	-
Количество органов с метастазами (1 против ≥2)	1,6 (0,9–2,5)	0,06	1,4 (0,9–2,3)	0,2
Статус ECOG перед началом первой линии	0,8 (0,3–2,02)	0,6	-	-

ние с микросателлитной нестабильностью зарегистрировано только у 7,9% пациентов [4].

В сравнении с наличием мутаций в генах RAS и диким типом генов RAS/BRAF при мутации в гене BRAF чаще отмечалось поражение метастазами брюшины и развитие рецидивов после удаления первичной опухоли. Как и в мире, в популяции пациентов РФ наличие мутаций в гене BRAF было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом в отношении как распространения болезни, так и эффективности первой линии терапии. Интересно, что, как было показано ранее в метаанализах проспективно проведенных исследований [22, 23], в реальной клинической практике нам также не удалось найти различий ни в ВБП, ни в ОБ между режимом FOLFOXIRI и двойными комбинациями, что также ставит под вопрос необходимость применения схемы FOLFOXIRI в первой линии. С другой стороны, ОБ пациентов с данной альтерацией в нашей популяции оказалась высокой, что можно объяснить участием в исследовании высокоспециализированных онкологических клиник, что также подтверждается довольно большим процентом хирургической активности в отношении метастазов (19,8%), но, скорее всего, объясняется небольшим временем наблюдения за пациентами. К сожалению, объемы одной статьи не позволяют оценить, насколько удаление метастазов при мутации в гене BRAF является эффективной опцией, это требует отдельного анализа. В то же время в современных работах при участии пациентов клинических исследований расширение доступа к терапии комбинацией BRAF-ингибиторов с антиEGFR-антителами во второй и последующих линиях позволяет достигнуть 2-летней общей выживаемости на уровне 80% [24]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы BEACON при сравнении комбинации BRAF-ингибитора (энкорафениба), антиEGFR-антитела (цетуксимаба) с или без MEK-ингибитора (биниметиниба) и комбинации иринотекана или режима FOLFIRI с цетуксимабом во 2–3-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки с мутацией в гене BRAF применение тройной или двойной комбинации таргетных препаратов привело к увеличению в 10 раз частоты объективных эффектов (26,8 и 19,5% соответственно) в сравнении с контрольной группой (1,8%). При этом наибольшая частота объективных эффектов зарегистрирована при примене-

ние тройной комбинации во второй линии терапии – 28%. Применение комбинации BRAF, MEK-ингибитора и антиEGFR-антитела также привело к снижению риска смерти на 40% (ОР 0,6, 95% ДИ 0,47–0,75,  $p < 0,0001$ ), что вылилось и в увеличение медианы продолжительности жизни до 9,3 мес. в сравнении с 5,9 мес. в группе контроля. При этом не отмечено различий между двойной и тройной комбинацией таргетных препаратов ни в отношении выживаемости без прогрессирования, ни в отношении общей выживаемости (ОР 0,95, 95% ДИ 0,74–1,21) [4, 25].

Проведенный многофакторный анализ выделил только два фактора с независимым неблагоприятным прогнозом – метастазы в забрюшинные лимфоузлы и метастазы в надпочечники. В других работах низкая выживаемость пациентов с мутацией чаще наблюдалась при метастатическом поражении печени и легких [26], в других работах независимыми факторами неблагоприятного прогноза являлся статус ECOG > 0 и повышенный уровень РЭА [27]; благоприятного прогноза – микросателлитная нестабильность высокого уровня и курение в анамнезе [26].

Основным недостатком нашей работы является ее ретроспективный характер, что не позволяет адекватно оценить прогностическую роль микросателлитной нестабильности, функционального статуса пациентов на

момент начала первой линии, уровень РЭА, переносимость лечения. В то же время, являясь наиболее крупным исследованием по оценке встречаемости мутации в гене BRAF в РФ, участие высокоспециализированных лабораторий и онкологических клиник в данной работе, выводы, полученные в нашем исследовании, являются достаточно значимыми для применения в клинической практике.

## ВЫВОДЫ

Частота встречаемости мутации в гене BRAF при раке толстой кишки в РФ составляет 5%. Чаще первичная опухоль с данной альтерацией локализуется в правых отделах ободочной кишки и прямой кишке, а метастатическое поражение чаще затрагивает печень и брюшину. Не отмечено различий в выживаемости без прогрессирования между тройными и двойными комбинациями первой линии химиотерапии. Остаются вопросы к необходимости проведения локальных методов лечения в отношении метастазов и эффективности второй и последующих линий терапии при мутации в гене BRAF.

Поступила / Received 22.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021

Принята в печать / Accepted 15.03.2021



## Список литературы / References

- Nakhoda S., Deng M., Iyer P., Handorf E.A., Jain R., Meropol N.J., Dotan E. Assessing real-world biomarker testing rates in metastatic colon cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(45):209. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.209.
- Pietrantonio F., Petrelli F., Coiu A., Bartolomeo M.D., Borgonovo K., Maggi C. et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015;51(5):587–594. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054.
- Rowland A., Dias M.M., Wiese M.D., Kichenadasse G., McKinnon R.A., Karapetis C.S., Sorich M.J. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015;112(12):1888–1894. doi: 10.1038/bjc.2015.173.
- Kopetz S., Grothey A., Yaeger R., Van Cutsem E., Desai J., Yoshino T. et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632–1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075.
- 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(55):3579. Available at: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.3579](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3579).
- Jones J.C., Renfro L.A., Al-Shamsi H.O., Schrock A.B., Rankin A., Zhang B.Y. et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2624–2630. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4394.
- Yao Z., Yaeger R., Rodrik-Outmezguine V.S., Tao A., Torres N.M., Chang M.T. et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature.* 2017;548(7666):234–238. doi: 10.1038/nature23291.
- 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;18:1042–1048. 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;109:1004–1012. doi: 10.1038/bjc.2013.430.
- Richman S.D., Seymour M.T., Chambers P., Elliott F., Daly C.L., Meade A.M. et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5931–5937. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4295.
- Dahlin A.M., Palmqvist R., Henriksson M.L., Jacobsson M., Eklof V., Rutegard J. et al. The role of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer prognosis depends on microsatellite instability screening status. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1845–1855. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2594.
- Tie J., Gibbs P., Lipton L., Christie M., Jorissen R.N., Burgess A.W. et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAFV600E mutation. *Int J Cancer.* 2011;128(9):2075–2084. doi: 10.1002/ijc.25555.
- Tian S., Simon I., Moreno V., Roepman P., Tabernero J., Snel M. et al. A combined oncogenic pathway signature of BRAF, KRAS and PI3KCA mutation improves colorectal cancer classification and cetuximab treatment prediction. *Gut.* 2013;62(4):540–549. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302423.
- Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y., Liao X., Yamauchi M., Nishihara R. et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(15):1151–1156. doi: 10.1093/jnci/djt173.
- 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.
- Loree J.M., Pereira A.A.L., Lam M., Willauer A.N., Raghav K., Dasari A. et al. Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2018;24(5):1062–1072. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2484.
- Hernández-Sandoval J.A., Gutiérrez-Angulo M., Magaña-Torres M.T., Alvizo-Rodríguez C.R., Ramírez-Plascencia H.H.F., Flores-López B.A. et al. Prevalence of the BRAF p.V600E variant in patients with colorectal cancer from Mexico and its estimated frequency in Latin American and Caribbean populations. *J Investig Med.* 2020;68(5):985–991. doi: 10.1136/jim-2020-001301.

21. Kayhanian H., Goode E., Sclafani F., Ang J.E., Gerlinger M., de Castro D.G. et al. Treatment and survival outcome of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: a retrospective matched case-control study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e69-e76. doi: 10.1016/j.clcc.2017.10.006.
22. Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Эльснукеева Х.Х., 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. Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Elsnukaeva H.H., 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.
23. Cremonini 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;JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225.
24. Roberto M., Marchetti P., Arrivi G., Di Pietro F.R., Cascinu S., Gelsomino F. et al. The treatment paradigm of right-sided metastatic colon cancer: harboring BRAF mutation makes the difference. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(8):1513–1527. doi: 10.1007/s00384-020-03589-9.
25. Tabernero J., Grothey A., Van Cutsem E., Yaeger R., Wasan H., Yoshino T. et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):273–284. doi: 10.1200/JCO.20.02088.
26. Morris V.K., Kee B.K., Overman M.J., Fogelman D.R., Dasari A., Raghav K.P.S. et al. Clinical and pathologic factors associated with survival in BRAFV600E colorectal cancers. *J Clin Oncol*. 2020;38(15S):407. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4047.
27. Montañá J.R., Martini G., Baraibar I., Villacampa G., Comas R., Ciardiello D. et al. Patient and tumor characteristics as determinants of overall survival (OS) in BRAF V600 mutant (mt) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with doublet or triplet targeted therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(15S):4112. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4112.

### 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. 24; 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; Scopus Author ID: 37018258700; SPIN-код: 4381-5628; fedianinmu@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. 24; elsnukaeva1992@mail.ru.

**Демидова Ирина Анатольевна**, к.м.н., заведующая молекулярно-генетической лабораторией, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; Scopus Author ID: 57196678315; gob62@zdrav.mos.ru

**Строяковский Даниил Львович**, к.м.н., заведующий молекулярно-генетической лабораторией, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; ORCID: 0000-0003-1973-1092; Scopus Author ID: 41662129900; gob62@zdrav.mos.ru

**Шельгин Юрий Александрович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2; ORCID: 0000-0002-8480-9362; Scopus Author ID: 57213760286; SPIN-код: 7989-8228; shelygin@yandex.ru

**Цуканов Алексей Сергеевич**, д.м.н., руководитель отдела лабораторной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2; ORCID: 0000-0001-8571-7462; Scopus Author ID: 56108852700; SPIN-код: 4005-0998; tsukanov81@rambler.ru

**Панина Мария Викторовна**, к.м.н., врач-онколог кабинета химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2; SPIN-код: 7741-4145; mpanina@mail.ru

**Шубин Виталий Павлович**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2; ORCID: 0000-0002-3820-7651; Scopus Author ID: 55986364600; SPIN-код: 6308-6586; shwit@mail.ru

**Моисеенко Федор Владимирович**, д.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) биотерапии отделением, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; доцент кафедры онкологии хирургического факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0003-2544-9042; Scopus Author ID: 24339971800; SPIN-код: 7462-2225; moiseenkofv@gmail.com

**Карпенко Елена Юрьевна**, к.м.н., врач отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 3196-4925; contact@nmicr.ru

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0003-4879-2687; Scopus Author ID: 50960914200; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

**Кудрявцева Анна Викторовна**, к.б.н., научный сотрудник патологоанатомического отделения, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; заместитель директора по науке, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; ORCID: 0000-0002-3722-8207; Scopus Author ID: 35083706800; SPIN-код: 5793-9358; rhizatoeoba@mail.ru

**Филипенко Максим Леонидович**, к.б.н., заведующий лабораторией фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8; ORCID: 0000-0002-8950-5368; Scopus Author ID: 8714462300; SPIN-код: 4025-0533; mlfilipenko@gmail.com

**Оскорбин Игорь Петрович**, к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8; SPIN-код: 5951-7332; max@niboch.nsc.ru

**Владимирова Любовь Юрьевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4236-6476; Scopus Author ID: 7004401163; SPIN-код: 4857-6202; lubovurievna@gmail.com

**Тимошкина Наталья Николаевна**, к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, 14-я линия; д. 63; ORCID: 0000-0001-6358-7361; Scopus Author ID: 24077206000; SPIN-код: 9483-4330; n\_timoshkina@mail.ru

**Кит Олег Иванович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-3061-6108; Scopus Author ID: 55994103100; SPIN-код: 1728-0329; onko-sekretar@mail.ru

**Строганова Анна Михайловна**, к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7297-5240; Scopus Author ID: 23499684500; SPIN-код: 5295-3338; stroganova\_am@mail.ru

**Дранко Светлана Леоновна**, врач – лабораторный генетик молекулярно-биологической лаборатории отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-3315-0817; SPIN-код: 9838-8083; s.maykulova@mail.ru

**Сендерович Анастасия Ильинична**, старший научный сотрудник молекулярно-биологической лаборатории отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-2213-5785; SPIN-код: 9838-8083; s.maykulova@mail.ru

**Трякин Алексей Александрович**, 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. 24; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Институт дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 47; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 6505503514; SPIN-код: 7708-5775; atryakin@mail.ru

**Тюляндин Сергей Алексеевич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-9807-2229; Scopus Author ID: 6602807787; SPIN-код: 1347-2594; stjulandin@gmail.com

### Information about the authors

**Mikhail Yu. Fedyanin**, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of Department of Oncology and Hematology, Peoples' Friendship University of Russia; 21/3, 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; Scopus Author ID: 37018258700; fedyaninmu@mail.ru

**Kheda Kh.-M. Ehlisnukaeva**, a Postgraduate Student, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; elsnukaeva1992@mail.ru.

**Irina A. Demidova**, Cand. Sci. (Med.), Head of Molecular Genetic Laboratory, Moscow City Oncology Hospital No. 62; Bldg. 1-26, 27 Istra Township, Stepanovskoe P/O, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; Scopus Author ID: 57196678315; gob62@zdrav.mos.ru

**Daniil L. Stroyakovskiy**, Cand. Sci. (Med.), Head of Molecular Genetic Laboratory, Moscow City Oncology Hospital No. 62; Bldg. 1-26, 27 Istra Township, Stepanovskoe P/O, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; ORCID: 0000-0003-1973-1092; Scopus Author ID: 41662129900; gob62@zdrav.mos.ru

**Yuri A. Shelygin**, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; ORCID: 0000-0002-8480-9362; Scopus Author ID: 57213760286; shelygin@yandex.ru

**Alexei S. Tsukanov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory Genetics Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; ORCID: 0000-0001-8571-7462; Scopus Author ID: 56108852700; tsukanov81@rambler.ru

**Mariya V. Panina**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Unit, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; mvpanina@mail.ru

**Vitaly P. Shubin**, Cand. Sci. (Bio.), Senior Research Associate, Laboratory Genetics Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; ORCID: 0000-0002-3820-7651; Scopus Author ID: 55986364600; shwit@mail.ru

**Fedor V. Moiseenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of Oncology Chemotherapeutic (Anti-tumour Drug Therapy) Biotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic); 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Associate Professor, Department of Oncology, Faculty of Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0003-2544-9042; Scopus Author ID: 24339971800; moiseenkofv@gmail.com

**Elena Yu. Karpenko**, Cand. Sci. (Med.), Physician, Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2-nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; contact@nmicr.ru

**Larisa V. Bolotina**, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2-nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0003-4879-2687; Scopus Author ID: 50960914200; lbolotina@yandex.ru

**Anna V. Kudryavtseva**, Cand. Sci. (Bio.), Research Associate, Anatomic Pathology Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2-nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Deputy Director for Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilova St., Moscow, 119334, Russia; ORCID: 0000-0002-3722-8207; Scopus Author ID: 35083706800; rhizamoeba@mail.ru

**Maxim L. Filipenko**, Cand. Sci. (Bio.), Head of Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; ORCID: 0000-0002-8950-5368; Scopus Author ID: 8714462300; mlfilipenko@gmail.com

**Igor P. Oskorbin**, Cand. Sci. (Bio.), Junior Research Associate, Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; max@niboch.nsc.ru

**Lubov Yu. Vladimirova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4236-6476; Scopus Author ID: 7004401163; lubovurievna@gmail.com

**Natalia N. Timoshkina**, Cand. Sci. (Bio.), Head of Molecular Oncology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-6358-7361; Scopus Author ID: 24077206000; n\_timoshkina@mail.ru

**Oleg I. Kit**, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-3061-6108; Scopus Author ID: 55994103100; onko-sekretar@mail.ru

**Anna M. Stroganova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Molecular Biological Laboratory, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumours, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7297-5240; Scopus Author ID: 23499684500; stroganova\_am@mail.ru

**Svetlana L. Dranko**, Laboratory Geneticist, Molecular Biological Laboratory, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumours, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-3315-0817; s.maykulova@mail.ru

**Anastasia I. Senderovich**, Senior Research Associate, Molecular Biological Laboratory, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumours, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-2213-5785; s.maykulova@mail.ru

**Alexey A. Tryakin**, Dr. Sci. (Med.), Head of Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of Department of Oncology with Oncology and Pathological Anatomy Modules, Additional Postgraduate Education Institute, Bashkir State Medical University; 47, Zaki Validi St., Ufa, 450008, Russia; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 6505503514; atryakin@mail.ru

**Sergei A. Tjulandin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lead Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9807-2229; Scopus Author ID: 6602807787; stjulandin@gmail.com