

Перспективы лечения больных раком толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*

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

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

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

Рак толстой кишки (РТК) представляет собой гетерогенную группу опухолей, отличающихся как механизмами канцерогенеза и, следовательно, молекулярными изменениями, так и прогнозом течения болезни и особенностями терапии. К настоящему времени в клинической практике уже необходимо оценивать статус генов *KRAS* и *NRAS* для определения возможности назначения анти-EGFR препаратов при метастатическом РТК. Обособленной группой больных с неблагоприятным течением болезни являются пациенты с мутацией в гене *BRAF* в опухоли. В данном обзоре мы сконцентрируемся на биологических особенностях РТК с мутацией в гене *BRAF*, эпидемиологии, клинических характеристиках болезни на разных стадиях, выборе терапии и перспективных направлениях лечения данной группы пациентов.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, таргетная терапия, мутация *BRAF*, ингибиторы *BRAF*

Promises for treating colon cancer patients with *BRAF* gene mutation

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

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

Colon cancer represents a heterogenous disease group, which differ by cancerogenesis mechanisms, molecular alterations, prognosis and treatment possibilities. In modern clinical practice assessment of *KRAS* and *NRAS* genes status is already necessary in order to prescribe anti-EGFR treatment for metastatic disease. A separate poor prognosis group are patients with *BRAF* mutation. In this review we will focus on biological features of *BRAF*-mutant colorectal cancer, its epidemiology, clinical features on different stages, treatment choice and promising new treatment possibilities.

Key words: metastatic colorectal cancer, targeted therapy, *BRAF* mutation, *BRAF* inhibitors

Введение

Рак толстой кишки (РТК) представляет собой гетерогенную группу опухолей, отличающихся как механизмами канцерогенеза и, следовательно, молекулярными изменениями, так и прогнозом течения болезни и особенностями терапии. Уже сейчас для выбора тактики лечения необходимо учитывать не только клинические факторы, такие как распространение опухоли, функциональный статус пациента, но и молекулярный профиль заболевания. Тем самым РТК служит примером применения персонализированного подхода в выборе терапии. Одним из первых успехов в персонализированном подходе в лечении РТК было определение эффективности терапии анти-EGFR антителами у больных с диким типом гена *KRAS* в опухоли.

Однако до сих пор имеются разногласия в вопросе, считать ли мутацию в гене *BRAF* предиктором отсутствия эффекта от назначения анти-EGFR моноклональных антител. Кроме этого, пациенты с мутацией в гене *BRAF* представляют собой обособленную группу больных, для которых к настоящему времени не удавалось достигнуть увеличения выживаемости. При этом прогноз для пациентов с метастатической болезнью и му-

тацией в гене *BRAF* крайне неблагоприятный, что определяется агрессивным ростом опухоли. В данном обзоре мы сконцентрируемся на биологических особенностях РТК с мутацией в гене *BRAF*, эпидемиологии, клинических характеристиках болезни на разных стадиях, выборе терапии и перспективных направлениях лечения данной группы пациентов.

Молекулярная биология киназы *RAF*

В 60–80 % случаев РТК отмечена гиперэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) [1, 2]. Сигнал через рецептор от эпидермального фактора роста (EGF) передается через ряд внутриклеточных белковых молекул, включая *RAS-RAF-MEK-ERK* и *PI3K-Akt-mTOR*, на геном клетки и оказывает влияние на такие клеточные процессы, как дифференцировка, пролиферация, миграция, ангиогенез, апоптоз. Одними из таких молекул-передатчиков являются белки *KRAS* и *NRAS*. При наличии активирующей мутации в этих генах, имеющей место у 50–60 % больных, нарушается работа данного сигнального пути, и применение моноклональных антител к EGFR становится неэффективным [3–5]. Сигнал с молекулы *RAS* передается на молекулу *BRAF*. При возникновении активирующей мутации в гене *BRAF* логично

предположить, что сигнал будет проходить ниже по сигнальному пути, независимо от ингибирования вышележащих молекул.

Выделено 3 изоформы белка RAF: ARAF, BRAF и CRAF. Молекула BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) представляет собой серин/треониновую протеинкиназу семейства белков RAF. Белки семейств RAF принадлежат к сигнальному пути RAS/RAF/MEK/ERK. В отличие от молекул ARAF и CRAF, белок BRAF показывает наиболее высокую связывающую способность с белком RAS и проявляет наибольшую фосфорилирующую активность [6]. Однако отмечено, что белки BRAF и CRAF могут образовывать гетеродимеры, которые обладают большей активностью в сравнении с мономерами и гомодимерами. Интересно, что неактивные мутантные формы белка BRAF могут приводить к повышению активности белка CRAF посредством образования гетеродимерных комплексов. Также, в отличие от молекул ARAF и CRAF, в молекуле BRAF имеется 2 участка, фосфорилирование которых с помощью Akt приводит к инактивации белка BRAF [7].

Мутация в гене *BRAF* — довольно часто встречаемое событие в опухолях различной локализации. При этом чаще всего встречается мутация *BRAF* V600E — 90 % всех выявляемых мутаций в гене [8]. Так, при меланоме мутация *BRAF* V600E выявляется в 40–60 % случаев, при папиллярном раке щитовидной железы в 45 %, низкодифференцированной серозной аденокарциноме яичников — в 35 % [9]. Интересно отметить, что при пилоцитарной астроцитоме в 66–100 % случаев выявляется мутация в виде транслокации *KIAA1549-BRAF* [10, 11].

В эпидемиологическом исследовании 649 больных с разными стадиями РТК мутация гена *BRAF* в опухоли была выявлена в 17 % случаев [12]. Суммируя данные различных исследований, мутация в гене *BRAF* у больных с метастатическим РТК в среднем выявляются у 10 % пациентов. Наиболее частый вариант мутации РТК — V600E. Мутации в гене *BRAF* и *KRAS* — события взаимоисключающие. В литературе встречаются сообщения о сочетанных мутациях в генах *KRAS* и *BRAF* в одной опухоли, но зачастую в гене *BRAF* характер мутации отличается от наиболее распространенного (V600E) [13, 14].

Считается, что РТК может развиваться 2 патогенетическими путями: с развитием хромосомной нестабильности и с развитием микросателлитной нестабильности. При 1-м варианте канцерогенеза часто выявляются мутации в генах *APC* (более 90 %), *KRAS* (50 %), *TP53* (70 %), с потерей гетерозиготности длинного плеча 18-й хромосомы. Такой механизм канцерогенеза встречается в 75 % опухолей толстой кишки [15]. Микросателлитная нестабильность встречается в 15 % sporadических опухолей толстой кишки и характерна для всех случаев синдрома Линча. При этом наблюдаются дефекты в системе репарации неспаренных оснований ДНК. Это приводит к появлению инсерции и/или делеций нуклеотидных повторов в ДНК. Отмечена связь наличия мутации в гене *BRAF* и состояния системы репарации неспаренных оснований ДНК. При микросателлитной нестабильности частота мутаций гена *BRAF* доходит до 50 %, тогда как при микросателлитно стабильных опухолях присутствие мутации в гене — событие крайне редкое [16]. При этом только в последнем случае наличие мутации в гене

Таблица 1. Характеристика подтипов РТК

Подтип	n	Клинические характеристики	Молекулярные характеристики
CMS1	13	Женский пол Старший возраст Правая половина толстой кишки	Микросателлитная нестабильность Мутация в гене <i>BRAF</i> Активация генов иммунного ответа Большое число мутаций
CMS2	35	Левая половина толстой кишки	Эпителиальный тип Микросателлитная стабильность Мутация в гене <i>TP53</i> Активация сигнального пути WNT/MYC Высокая хромосомная нестабильность
CMS3	11		Эпителиальный тип Гетерогенность по микросателлитной и хромосомной нестабильности Мутация в гене <i>KRAS</i> Гиперэкспрессия IGFBP2
CMS4	20	Молодой возраст Стадия III–IV	Мезенхимальный тип Хромосомная и микросателлитная нестабильность Активация TGFβ/VEGF Гиперэкспрессия NOTCH3
Неклассифицируемые опухоли	21		Иммунная и стромальная инфильтрация Различная эпителиально-мезенхимальная активация

BRAF ассоциировано с низкими показателями выживаемости при ранних стадиях болезни [17, 18].

В рамках конгресса ASCO 2014 были доложены данные по генетическому типированию РТК. Ранее порядка 7 групп исследователей предлагали различные варианты разделения на подтипы РТК, основываясь на данных молекулярного анализа. Однако все они различались по представленным молекулярным подтипам. Это было обусловлено гетерогенностью популяции включенных в исследования пациентов, а также различиями в применяемых технологиях.

Был создан консорциум по изучению подтипов РТК – Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC), который объединил 11 исследовательских баз с общим числом больных РТК 4562. В исследование были включены данные 3063 пациентов, в большинстве с I–III стадиями заболевания (93 %). Общая выживаемость была оценена у 2962 больных. В итоге анализа выделено 4 молекулярных подтипа РТК и отдельно – группа неклассифицируемых опухолей. Характеристики подтипов представлены в табл. 1. Видно, что мутации в гене *BRAF* и микросателлитная нестабильность характерны для CMS1 подтипа опухоли. Для этих опухолей характерна также активация генов иммунного ответа, большое число мутаций [19].

Внутриопухолевая мутационная гетерогенность

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* у первичной опухоли и метастазов в печени [20]. Тем не менее исследования в этом направлении были продолжены и в 2014 г. были озвучены результаты 2 работ по изучению гетерогенности РТК.

В исследование, проведенное в MD Anderson Cancer Center, были включены 115 больных РТК 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 химиотерапию (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 % больных 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 метахронной резекцией первичной опухоли и метастазов: 10 против 27 %. Проведение ХТ также определяло увеличение числа случаев дискордантности по статусу генов (14 % при отсутствии ХТ, 31 % и 30 % – после проведения 1 или 2 линий соответ-

венно). Частота мутаций в генах *KRAS/NRAS/BRAF* также увеличивалась после проведения ХТ, а также при метастазах в легких, по брюшине, в головном мозге, костях в сравнении с первичной опухолью. Также были выявлены значимые различия в частоте амплификаций генов между первичной опухолью и метастазами [21].

В исследовании, доложенном D.M. Graham, 15 больным с гистологическим материалом первичной опухоли и метастазов определили статус генов *TP53*, *APC*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*. Исследователи выявили, что в случае проведения ХТ частота выявления мутантных аллелей в метастазах возрастала на 139 % в сравнении с материалом первичной опухоли [22]. Таким образом, основываясь на данных представленных 2 исследований, если мы имеем дело с пациентом, которому уже провели ХТ, следует рассматривать возможность определения статуса генов и в метастазе. Также перспективными видятся направления определения мутаций в циркулирующей в крови опухолевой ДНК, что, возможно, поможет выявлять резистентный к лечению клон опухоли и подбирать соответствующий таргетный препарат.

Клинические особенности при мутации в гене *BRAF*

Отметим, что для больных с мутацией в гене *BRAF* характерны такие клинические признаки как: женский пол, старший возраст, локализация первичной опухоли в правых отделах толстой кишки, муцинозный гистотип, низкая степень дифференцировки опухоли, сочетание с микросателлитной нестабильностью и гиперметилированием генов [23]. Мутация в гене *BRAF* при раке прямой кишки событие казуистическое и встречается в 0–2 % случаев [24, 25].

Прогностическая роль статуса гена *BRAF*

Возвращаясь к молекулярной классификации РТК, о которой говорилось выше, отметим, что безрецидивная выживаемость была выше в группе CMS1, а наименьшая выживаемость была в группе CMS4 (ОР 1,8; 95 % ДИ 1,1–2,9; $p = 0,01$). Однако после развития прогрессирования картина кардинально меняется – в группе CMS1 показатели выживаемости минимальны, а наилучшие показатели выживаемости характерны для CMS2 (ОР 2,3; 95 % ДИ 1,4–3,8; $p = 0,001$) [19]. Это показывает, как изменяется прогностическая роль микросателлитной нестабильности и мутации в гене *BRAF* в зависимости от распространения болезни. Данные находки ранее были выявлены и при ретроспективном анализе в других исследованиях. К примеру, в анализе объединенных данных исследований CRYSTAL и OPUS у пациентов с метастатическим раком и с мутацией гена *BRAF* частота достижения объективных эффектов в группе с анти-EGFR препаратом составила 13,2 % против 40,9 %, время до прогрессирования – 3,7 против 7,7 мес и медиана продол-

жительности жизни – 9,9 против 21,1 мес [26]. В адъювантных же исследованиях QUASAR и PET-ACC-3 не было выявлено различий в безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия мутации в гене [17, 27]. Однако в последнем исследовании выявлено статистически значимое отличие в выживаемости после развития метастазов у больных с мутацией (7,5 мес против 25,2 мес) [18]. И все же проведенный метаанализ 26 исследований подтвердил негативное прогностическое значение наличия мутации в гене *BRAF* при РТК (ОР 2,25; 95 % ДИ 1,82–2,83) [28].

Известно, что микросателлитная нестабильность при II стадии РТК является благоприятным прогностическим фактором [29]. При совместном анализе результатов адъювантного лечения в рамках исследований NSABP C07 и C08, включивших суммарно 2299 больных II и III стадиями РТК, была изучена прогностическая роль статуса генов *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *MET* и *PIK3CA*. Только мутации в гене *BRAF* были ассоциированы с низкой выживаемостью. При этом сочетание наличия мутации в гене *BRAF* нивелировало благоприятное прогностическое значение микросателлитной нестабильности. И выживаемость пациентов с микросателлитной нестабильностью и мутацией в гене *BRAF* была аналогичной выживаемости при микросателлитной стабильности и неизменном гене *BRAF*. Наихудший прогноз отмечен у пациентов при сочетании микросателлитной стабильности и мутации в гене *BRAF* [30].

При метастатической болезни частота выявления микросателлитной нестабильности составляет порядка 2 % [31], тогда как частота выявления мутаций в гене *BRAF* – 3,2–14,9 % [26, 32–34]. Практически во всех исследованиях показан неблагоприятный прогноз течения болезни при наличии мутации в данном гене. При этом медиана продолжительности жизни у данной группы больных при стандартной ХТ не превышает 15 мес [26, 32–34].

Проведено 3 метаанализа, посвященных изучению прогностической роли мутации в гене *BRAF* при метастатическом РТК. Во всех метаанализах достоверно доказан неблагоприятный прогноз течения метастатического РТК при наличии в опухоли мутации в гене *BRAF* [32–34].

Предикторная роль статуса гена *BRAF*

Сигнал с молекулы *KRAS* передается на молекулу *BRAF*. При возникновении активирующей мутации в гене *BRAF* логично предположить, что сигнал будет проходить ниже по сигнальному пути, независимо от ингибирования вышележащих молекул. Поэтому назначение анти-EGFR препаратов в данном случае должно быть неэффективно. Однако до сих пор имеются разногласия в вопросе, считать ли мутацию в гене *BRAF* предиктором отсутствия эффекта от назначения анти-EGFR моноклональных антител.

При совместном анализе результатов исследований CRYSTAL и OPUS, включившем 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 (ОР 2,16; $p < 0,0001$) у больных с мутацией в гене *BRAF* [35]. Отметим, что число больных, вошедших в анализ, составило 70 человек. Поэтому к полученным результатам нужно относиться с определенной долей скептицизма. Кроме этого, в группе больных с мутацией в гене *BRAF*, получавших цетуксимаб, чаще встречались пациенты с ECOG 0–1 и изолированным метастатическим поражением печени в сравнении с группой без цетуксимаба. При ретроспективном анализе исследования PRIME также не было подтверждено предикторных свойств мутации гена *BRAF* в отношении эффективности панитумумаба (другого анти-EGFR препарата) [36].

Однако в ряде других исследований не отмечено эффекта от добавления анти-EGFR антител к ХТ при мутации гена *BRAF* [37, 38]. Потенциальная предикторная роль мутации в гене *BRAF* в отношении резистентности к анти-EGFR моноклональных антител была впервые отмечена в работе F. Di Nicolantonio et al. [39]. При ретроспективном анализе результатов лечения больных с диким типом гена *KRAS* авторы выявили, что эффект от назначения цетуксимаба или панитумумаба был ограничен группой больных с диким типом генов *KRAS* и *BRAF*. W. de Roock et al. также выявили, что определение статуса гена *BRAF* у больных с диким типом гена *KRAS* позволяет отобрать пациентов, у которых выше шансы ответа на анти-EGFR терапию [40].

Опубликованные в 2011–2013 годах 3 метаанализа, включившие данные 11, 21 и 19 исследований, показали, что мутация в гене *BRAF* обладала предикторными свойствами в отношении эффективности анти-EGFR препаратов [32–34]. К примеру, в метаанализе, включившем данные 376 пациентов, ни у одного пациента с мутацией в гене *BRAF* не был достигнут объективный ответ при назначении анти-EGFR препаратов, тогда как в группе с диким типом гена *KRAS* и *BRAF* частота достижения объективного ответа составила 36,3 % [33]. Авторы каждого метаанализа пришли к выводу, что определение статуса гена *BRAF* наряду с *KRAS* позволит провести более правильный отбор пациентов на терапию анти-EGFR моноклональными антителами.

Что касается стандартной ХТ (фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан), при ретроспективном анализе результатов лечения больных метастатическим РТК мутация в гене *BRAF* не обладала предикторными свойствами [41]. Аналогично не было выявлено связи с эффектом терапии комбинацией лейковорина

и 5-фторурацила у больных с мутацией при адьювантном лечении II стадии болезни [42]. Отмечена некоторая тенденция к большей эффективности иринотекан-содержащей ХТ при адьювантной терапии больных с III стадией болезни и мутацией в гене *BRAF* [43]. При терапии по схеме IFL добавление бевацизумаба увеличивало продолжительность жизни как у пациентов с диким, так и с мутантным геном *BRAF* [44].

Лечение больных с мутацией в гене *BRAF* в опухоли

Группа пациентов с метастатическим РТК, для которых к настоящему времени не удавалось достигнуть увеличения выживаемости, — это пациенты с мутацией в гене *BRAF*. 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 24 мес у больных с мутацией гена *BRAF* в опухоли [45]. В рандомизированном исследовании III фазы TRIBE в подгруппе пациентов с мутацией в гене *BRAF* применение 5-компонентного режима (FOLFOXIRI + бевацизумаб) было ассоциировано с более высокими показателями медианы продолжительности жизни в сравнении с режимом FOLFIRI + бевацизумаб (19,1 против 10,8 мес, ОР 0,55; 95 % ДИ 0,24–1,23) [46]. Тем не менее данный режим ассоциирован с высокой частотой осложнений III–IV степени, и его можно назначать только при хорошем соматическом статусе пациента.

Получение высоких показателей эффективности ингибиторов *BRAF* (вемурафениба или дабрафениба) у пациентов с диссеминированной меланомой и мутацией гена *BRAF* определяло необходимость изучения данных препаратов и у пациентов с метастатическим РТК. Однако в предклинических экспериментах данный подход оказался неэффективен. Более того, в клетках РТК с мутацией гена *BRAF* при назначении ингибиторов *BRAF* отмечалась парадоксальная усиление фосфорилирования (активации) MEK и гиперэкспрессия EGFR, что сопровождалось усилением пролиферативной активности клетки. Применение вемурафениба при метастатическом РТК привело лишь к одному объективному ответу среди 20 включенных в исследование пациентов. Медиана продолжительности жизни составила 3,7 мес [47].

Однако 2014 год явился прорывом в применении таргетной терапии в лечении больных данным агрессивным фенотипом опухоли. Так, на конгрессе ASCO было представлено сразу 5 клинических и 1 доклиническое исследование по применению различных режимов таргетной терапии при мутации гена *BRAF* в опухоли толстой кишки. L. Liu et al. изучили активность различных комбинаций таргетных препаратов на клеточных линиях РТК с мутацией гена *BRAF* (Colo205, HT29, RKO, SW1417 и LS411N). В качестве таргетных препаратов изучались дабрафениб (ингиби-

тор *BRAF*), траметиниб (ингибитор MEK), ингибиторы EGFR (эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб). Авторы выявили, что изолированное выключение EGFR или *BRAF* или MEK не приводило к значимому подавлению пролиферации опухолевых клеток. Тогда как совместное ингибирование EGFR и *BRAF* или MEK было ассоциировано с противоопухолевой активностью. При этом наилучшие результаты были характерны для тройной комбинации — совместном ингибировании EGFR, *BRAF* и MEK (панитумумаб, дабрафениб и траметиниб) [48].

R. van Geel et al. провели I фазу исследования по совместному применению энкорафениба (encorafenib (LGX818) — высокоселективного ингибитора *BRAF* V600, моноклонального антитела к EGFR — цетуксимаба ± специфичного ингибитора α -PI3K (BYL719) у пациентов с метастатическим рефрактерным к лечению РТК с мутацией в гене *BRAF*. В исследование было включено 18 больных. Из дозолимитирующей токсичности отмечен 1 случай рвоты III степени и 1 эпизод удлинения интервала QT III степени, из других осложнений наиболее часто встречалась астения. Зарегистрировано 3 частичных ответа и длительные стабилизации заболевания, причем у 2 пациентов ответ длится уже 1 год [49].

В другом исследовании I фазы была изучена клиническая возможность одновременного ингибирования EGFR (панитумумабом), *BRAF* (дабрафенибом) и MEK (траметинибом) у больных с метастатическим рефрактерным к лечению РТК с мутацией в гене *BRAF*. Не было отмечено ни одного случая дозолимитирующей токсичности. Из осложнений авторы выявили сыпь на кожных покровах и рвоту. У 4 из 6 пациентов, получавших данную тройную лечебную комбинацию, была зарегистрирована частичная регрессия, у 2 — стабилизация. У 7 из 8 пациентов, получавших двойную комбинацию панитумумаба и дабрафениба, зарегистрирована стабилизация заболевания [50].

В исследовании, проведенном в MD Anderson Cancer Center, изучалась комбинация иринотекана, цетуксимаба и вемурафениба (ингибитор *BRAF*) у больных с рефрактерными к лечению солидными опухолями и мутацией в гене *BRAF*. Режим оказался с приемлемым токсическим профилем, был зарегистрирован только 1 случай дозолимитирующей токсичности в виде артралгии I степени, купированный снижением дозы исследуемых препаратов. Однако отметим высокую эффективность схемы у больных колоректальным раком — у 5 из 6 включенных в исследование пациентов был достигнут объективный ответ опухоли [51]. Определение эффективности и токсичности аналогичного режима терапии было изучено в исследовании VE-BASKET. Авторы также включали в исследование больных с рефрактерными к лечению солидными опухолями и мутацией в гене *BRAF*. Отмечено отсутствие эффекта монотерапии вемурафени-

Таблица 2. Исследования комбинации ингибиторов BRAF, MEK, EGFR при РТК

Исследование	n	Схема	Эффективность	Значимая токсичность
R.V. Geel	18	Encorafenib ингибитор BRAF V600 + цетуксимаб ± специфичного ингибитора α-PI3K (BYL719)	3 ЧЭ и длительные стабилизации заболевания, причем у 2 пациентов ответ длится уже 1 год	Рвота, удлинение интервала QTc, астения
J.C. Bendell	17	Панитумумаб + дабрафенибом +/- траметиниб	3 препарата – у 4 из 6 ЧЭ, у 2 – стабилизация. 2 препарата – у 7 со стабилизацией заболевания	Сыпь, рвота, диарея, гипокалиемия
D.S. Hong	10	Иринотекан + цетуксимаб + вемурафениб	У 5 из 6 ОЭ	Артралгия
J. Tabernero	10	Вемурафениб +/- цетуксимаб	На вемурафенибе – 0 2 препарата – 5	Повышения амилазы и липазы
R.B. Corcoran	46	Дабрафениб + траметиниб	У 12 % – ОЭ (1 ПЭ) у 51 % – стабилизация	–

ЧЭ – частичный эффект, ПЭ – полный эффект, ОЭ – общий эффект

бом, однако в сочетании с цетуксимабом удалось достигнуть объективного ответа у 5 больных [52]. В качестве дозолимитирующей токсичности отмечены повышения амилазы III степени и липазы IV степени.

Наиболее крупное исследование I–II фазы среди 46 пациентов с метастатическим РТК и мутацией в гене *BRAF* было проведено в США. Изучалась комбинация дабрафениба и траметиниба. У 12 % больных был достигнут объективный ответ опухоли на лечение, при этом у 1 пациента – полный ответ, который длится уже более 22 мес, у 51 % – стабилизация. При дополнительном молекулярном анализе – у 2 из 3 пациентов с частичным ответом и у пациента с полным ответом – были выявлены дополнительные мутации в гене *PIK3CA* [53].

Таким образом, у пациентов с метастатическим РТК и мутацией в гене *BRAF* наилучшие результаты

показывают схемы с ингибированием пути MAPK на 3 уровнях: EGFR, BRAF и MEK. Данные представленных исследований с ASCO 2014 представлены в табл. 2.

Заключение

Таким образом, РТК с мутацией в гене *BRAF* имеет прогностически неблагоприятное течение. Данные по предикторным свойствам в отношении эффекта анти-EGFR препаратов – противоречивы. Однако определение статуса гена *BRAF* наряду с *KRAS* позволит провести более правильный отбор пациентов на терапию анти-EGFR моноклональными антителами. Комбинирование применение ингибиторов EGFR, BRAF, MEK показывает обнадеживающие результаты, и введение еще одного биомаркера наряду с генами *KRAS* и *NRAS* позволит усилить персонализированный подход в терапии РТК.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Mayer A., Takimoto M., Fritz E. et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and *mdr* gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993;71(8):2454–60.
- 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.
- Di Fiore F., Blanchard F., Charbonnier F. et al. Clinical relevance of *KRAS* mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1166–9.
- Lievre A., Bachelot 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.
- Niault T.S., Vaccarini M. Targets of Raf in tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2010;31(7):1165–74.
- Guan K.L., Figueroa C., Brtva T.R. et al. Negative regulation of the serin/threonine kinase B-RAF by Akt. *J Biol Chem* 2000;275(35):27354–9.
- Roskoski R. Jr. RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;399(3):313–7.
- Pakneshan S., Salajegheh A., Smith R.A., Lam A.K. Clinicopathological relevance of *BRAF* mutations in human cancer. *Pathology* 2013;45:346–56.
- Jones D.T., Kocalkowski S., Liu L. et al. Oncogenic *RAF1* rearrangement and a novel *BRAF* mutation as alternatives to

- KIAA1549:BRAF fusion inactivating the MAPK pathway in pilocytic astrocytoma. *Oncogene* 2009;28(20):2119–23.
11. Lawson A.R., Tatevossian R.G., Phipps K.P. et al. RAF gene fusions are specific to pilocytic astrocytoma in a broad paediatric brain tumour cohort. *Acta Neuropathol* 2010;120(2):271–3.
12. Ogino S., Nosho K., Kirkner G.J. et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009;58(1):90–6.
13. Samowitz W.S., Sweeney C., Herrick J. et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005;65(14):6063–70.
14. Barault L., Veyrie N., Jooste V. et al. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* 2008;122(10):2255–9.
15. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO: Classification of tumours of the digestive system, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010.
16. Wang L., Cunningham J.M., Winters J.L. et al. BRAF mutations in colon cancer are not likely attributable to defective DNA mismatch repair. *Cancer Res* 2003;63:5209–12.
17. Roth A., Tejpar S., Delorenzi M. et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2009;28:466–74.
18. Roth A., Klingbiel D., Yan P. et al. Molecular and clinical determinants of survival following relapse after curative treatment of stage II–III colon cancer (CC): results of the translational study of PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl; abstr 3504).
19. Dienstmann R., Guinney J., Delorenzi M. et al. Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) identification of a consensus of molecular subtypes. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3511).
20. 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.
21. 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).
22. 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).
23. Zlobec I., Bihl M.P., Schwarb H. et al. Clinicopathological and protein characterization of BRAF- and K-RAS-mutated colorectal cancer and implications for prognosis. *Int J Cancer* 2010;127(2):367–80.
24. Tie J., Gibbs P., Lipton L. et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAFV600E mutation. *Int J Cancer* 2011;128:2075–84.
25. Pinheiro M., Ahlquist T., Danielsen S.A. et al. Colorectal carcinomas with microsatellite instability display a different pattern of target gene mutations according to large bowel site of origin. *BMC Cancer* 2010;10:587.
26. Bokemeyer C., Kohne C., Rougier P. et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl.) [abstract 3506].
27. Hutchins G., Southward K., Handley K. et al. Value of mismatch repair, KRAS and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261–70.
28. Safaee Ardekani G., Jafarnejad S.M., Tan L., et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(10):e47054.
29. Popat S., Hubner R., Houlston R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609–18.
30. Gavin P.G., Colangelo L.H., Fumagalli D. et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res* 2012;18(23):6531–41.
31. Koopman M., Kortman G.A., Mekenkamp L. et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266–73.
32. 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.
33. 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(4):2219–23.
34. 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(8):409–16.
35. 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.
36. Van Cutsem E., Kohne C.H., Lang L. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011–9. doi:10.1200/JCO.2010.33.5091.
37. 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].
38. 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.
39. 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(35):5705–12.
40. 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.
41. Richman S.D., Seymour M.T., Chambers P. 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;27:5931–7.
42. Hutchins G., Southward K., Handley K. et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261–70.
43. Ogino S., Shima K., Meyerhardt J.A. et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2012;18:890–900.
44. Ince W.L., Jubb A.M., Holden S.N. et al. Association of k-ras, b-raf and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(13):981–9.
45. 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 Jan;50(1):57–63.
46. 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).
47. Kopetz S., Desai J., Chan E. et al. PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors. *J Clin Oncol* 2010;28(15 suppl). Abstr. 3534.

48. 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).
49. 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).
50. 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).
51. Hong D.S., Morris V.K., Fu S. et al. Phase 1B 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).
52. 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).
53. 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).