

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

В.А. Горбунова

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

Контакты: Вера Андреевна Горбунова veragorbunova@mail.ru

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

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

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

V.A. Gorbunova

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

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

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

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

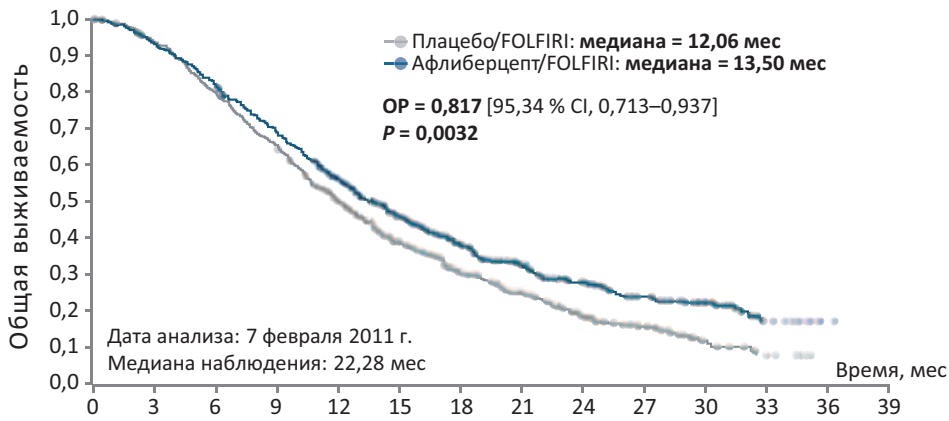
В Европе 436 тыс. чел. заболевают КРР ежегодно и примерно 212 тыс. умирают от этой болезни [1].

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

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

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

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



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

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

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

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

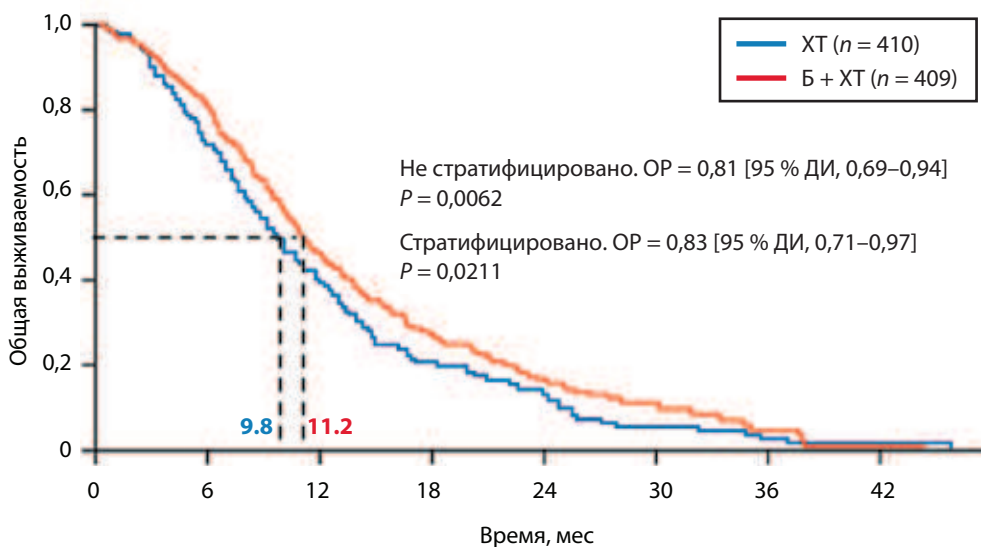
Некоторое различие в исследованиях VELOUR и TML касалось подбора больных (табл. 1).

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

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

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

Однако 3 проспективно-ретроспективных исследования, результаты которых были опубликованы



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

Рис. 2. Исследование TML: ОВ

Таблица 1. Сравнение VELOUR и TML

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

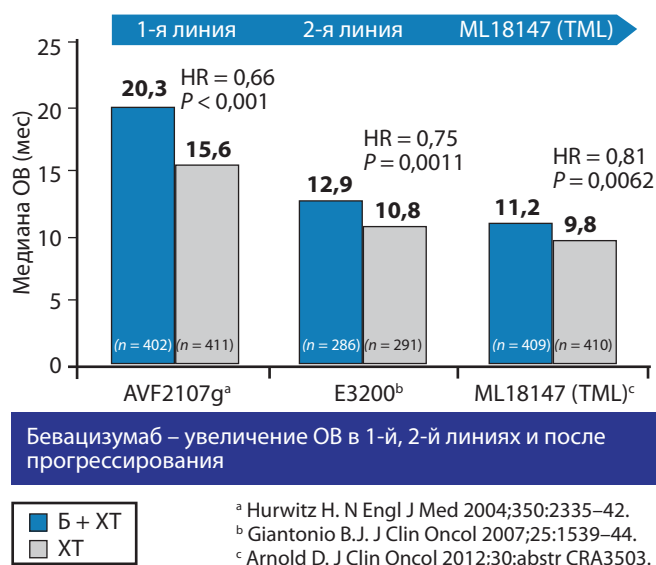


Рис. 3. Исследования III фазы: бевацизумаб в 1-й, 2-й линиях и после прогрессирования

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

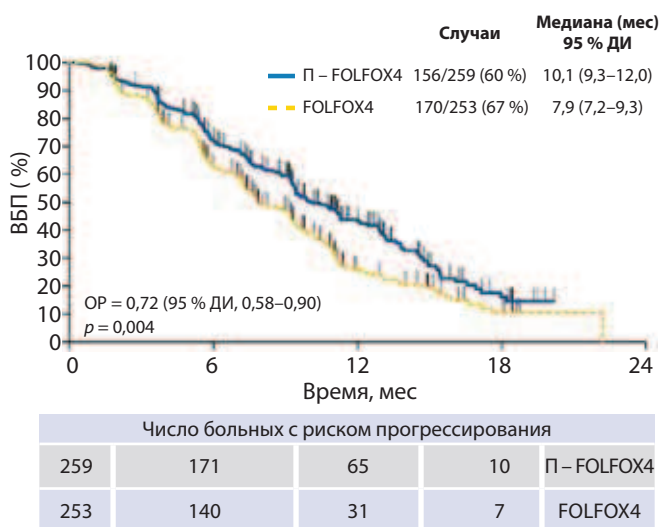


Рис. 4. ВБП. Первичный анализ

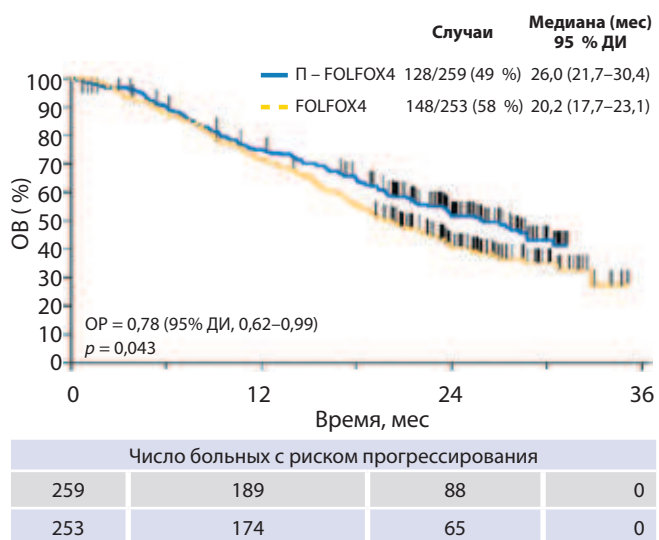


Рис. 5. ОВ. Первичный анализ

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

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

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

Таблица 3. ВБП в исследовании PEAK соответственно статусу мутаций

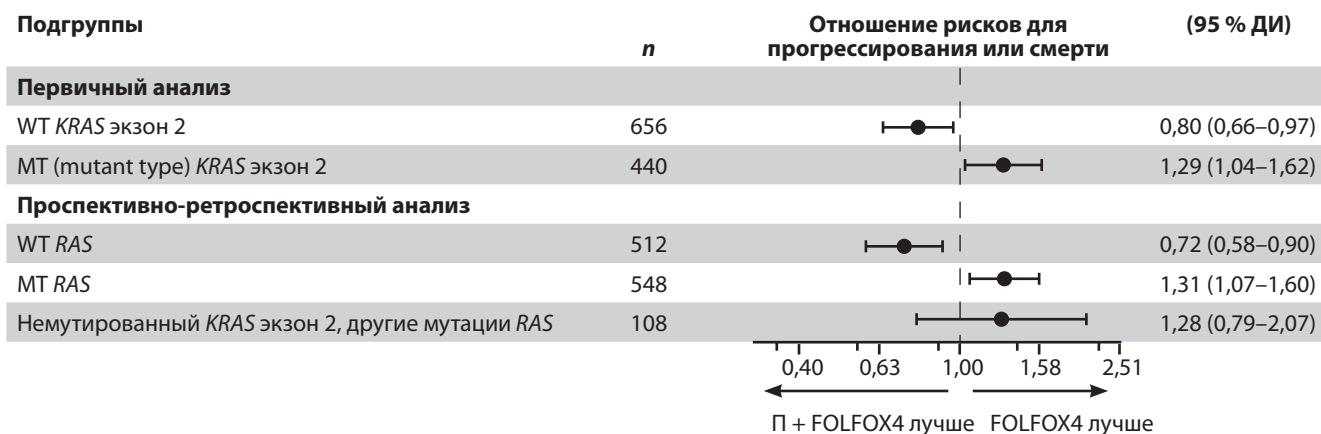
Тип мутаций	П + FOLFOX6	Б + FOLFOX6	p
WT KRAS (2-й экзон)	142	143	0,224
МВБП (95 % ДИ), мес	10,9 (9,7–12,8)	10,1 (9,0–12,0)	
ВБП, число случаев (%)	100 (70)	108 (76)	0,009
МОВ (95 % ДИ), мес	34,2 (26,6 – нет данных (НД))	24,3 (21,0–29,2)	
ОВ, n (%)	52 (37)	78 (55)	
WT RAS (KRAS – экзоны 2, 3, 4 NRAS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

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

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

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

А ВБП



Б ОВ

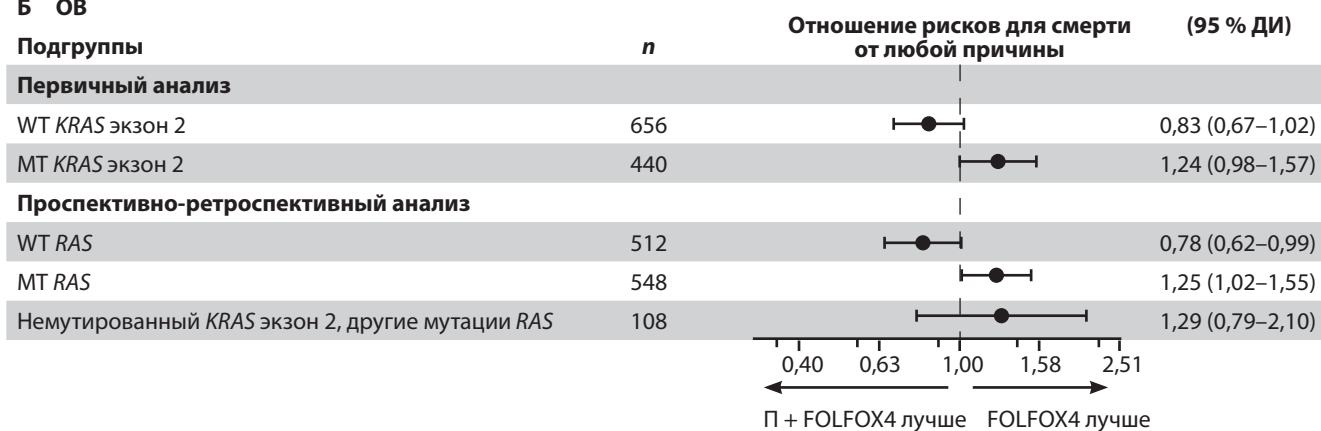


Рис. 6. Отношение рисков прогрессирования или смерти соответственно мутационному статусу

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

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

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

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

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

Таблица 4. ВБП в исследовании FIRE-3

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

Таблица 5. ОВ в исследовании FIRE-3

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

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

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

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

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

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

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

Результаты текущих прямых сравнительных исследований ожидаются в ближайшее время.

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

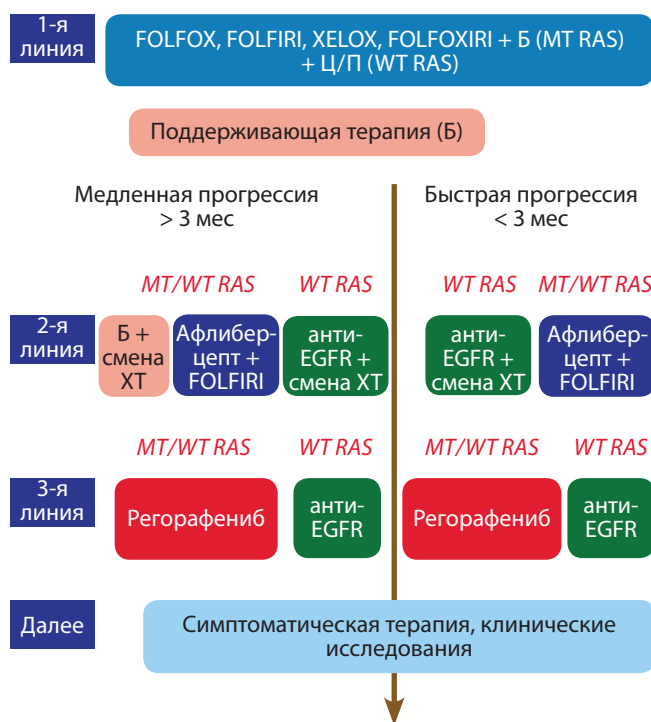


Рис. 7. Рак толстой и прямой кишки (КРР). Стратегия лечения мКРР

ЛИТЕРАТУРА

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

4. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. Intravenous aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR2): results of a multinational phase III trial (EFC 10262 – VELOUR). Ann Oncol

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

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

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

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

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

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

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

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