



## Колоректальный рак с мутацией BRAF – новый подход к терапии

В России, как и во всем мире, постоянно растет заболеваемость раком толстой и прямой кишки (колоректального рака) – одного из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований с высоким риском метастазирования и летального исхода. В стране, несмотря на успехи в диагностике этого заболевания на более ранних стадиях, за последние 10 лет отмечается постоянный рост числа пациентов с раком кишечника на 2% и каждый год регистрируется около 75 000 новых случаев. Более 90% пациентов – люди старше 50 лет, но в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости у более молодых пациентов. Особенно агрессивно колоректальный рак (КРР) протекает при наличии мутаций в гене BRAF.

## BRAFV600E-mutant colorectal cancer: A new approach to therapy

The prevalence of colon and rectal cancer (colorectal cancer), one of the most commonly diagnosed malignant neoplasms with a high risk of metastasis and death, has been increasing steadily in Russia and throughout the world. Despite advances in the early diagnosis of the disease, there has been a constant increase in the number of patients with bowel cancer by 2% and about 75,000 new cases reported annually in this country over the past ten years. More than 90% of patients are people aged over 50 years, but recent years have witnessed a steady increase in the incidence of the disease among young patients. BRAF-mutated CRC follows an especially aggressive clinical course.

В связи с этим особое значение приобретает появление в России новых перспективных лекарственных препаратов, имеющих значительный потенциал в борьбе с этим заболеванием. Восьмого февраля 2025 г. в Москве в конференц-зале гостиницы «Арткорт Москва Центр» (Вознесенский пер., д. 7) состоялась конференция RUSSCO (с онлайн-трансляцией) «Новая таргетная терапия опухолей

с BRAF-мутацией», в рамках которой на симпозиуме, посвященном колоректальному раку, широко обсуждались новые перспективные методы диагностики и лечения данного заболевания.

Ведущие эксперты по молекулярно-генетическим исследованиям и лекарственной терапии обсудили вопросы современных подходов к диагностике и лечению

пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) с мутацией в гене BRAF, а также нерешенные проблемы в современном здравоохранении и возможности для расширения доступности инновационных лекарственных средств для этой категории больных. На конференции были представлены результаты международных клинических исследований новой таргетной комбинации BRAF-ингибитора и анти-EGFR – энкорафениба и цетуксимаба – у больных мКРР с мутацией BRAF, проведены разборы клинических случаев, рассмотрены возможные пути преодоления резистентности к этой группе препаратов, последующие линии терапии.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИИ BRAF ПРИ МКРР

Заседание открыл **Евгений Наумович Имянитов**, руководитель отдела биологии опухолевого роста лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики в Санкт-Петербургском государственном медицинском педиатрическом университете, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., который сообщил, что частота мутаций в гене BRAF в случае колоректального рака оценивается в мире от 7–8 до 12%, но по абсолютному количеству больных с мутацией BRAF (мутация V600) рак толстой кишки лидирует, учитывая его высокую распространенность. По данным российского многоцентрового исследования (2021 г.), посвященного изучению мКРР с мутацией в гене BRAF, частота встречаемости мутации в гене BRAF в России составляет 5,2%, причем в 97% случаев – в позиции V600E. У 11% пациентов с мКРР с мутацией BRAF также была выявлена микросателлитная нестабильность (MSI), которая наряду с мутациями в гене BRAF также является прогностическим фактором при данном виде рака [1].

Ученый отметил, что диагностика мутации BRAF при мКРР – простой тест, применяемый в онкологии.

Для пациентов с мКРР он является обязательным. При этом тестирование на мутацию BRAF практически всегда выполняется вместе с тестированием на другие значимые мутации при мКРР (KRAS, NRAS, HER2, MSI), поскольку выявление этих онкомаркеров имеет предиктивное значение в контексте назначения лекарственной терапии в определенной последовательности. Кроме того, мКРР отличается высокой молекулярной гетерогенностью и сочетанием нескольких генетических мутаций, которые могут складываться в определенные фенотипы заболевания.

Как отметил профессор Имянитов, согласно действующим клиническим рекомендациям по раку толстого кишечника, одобренным научно-практическим советом Минздрава России [2], на сегодняшний день всем пациентам с мКРР необходимо проводить тестирование на мутацию в генах BRAF, KRAS, NRAS, микросателлитных повторов ДНК (MSI) в ткани опухоли, а также проводить анализ на выявление дефицита белков системы репарации неспаренных оснований (dMMR), поскольку это может повлиять на выбор лекарственной терапии. Аналогичный подход можно увидеть и в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [3]. В них отмечено, что мутация в гене BRAF является прогностическим и предиктивным онкомаркером и статус мутации в гене BRAF, наряду с мутацией в гене RAS, необходимо определять на момент постановки диагноза. Если мутации в генах BRAF, NRAS, KRAS не были обнаружены методом ПЦР, то рекомендовано проведение тестирования методом секвенирования нового поколения (NGS).

**Алексей Александрович Трякин**, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий химиотерапевтическим отделением №2, д.м.н., выступил с докладом, посвященным принятым стандартам лечения и особенностям терапии мКРР с мутацией BRAF на разных стадиях онкологического процесса.



## ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПАЦИЕНТОВ С МКРП С МУТАЦИЕЙ BRAF

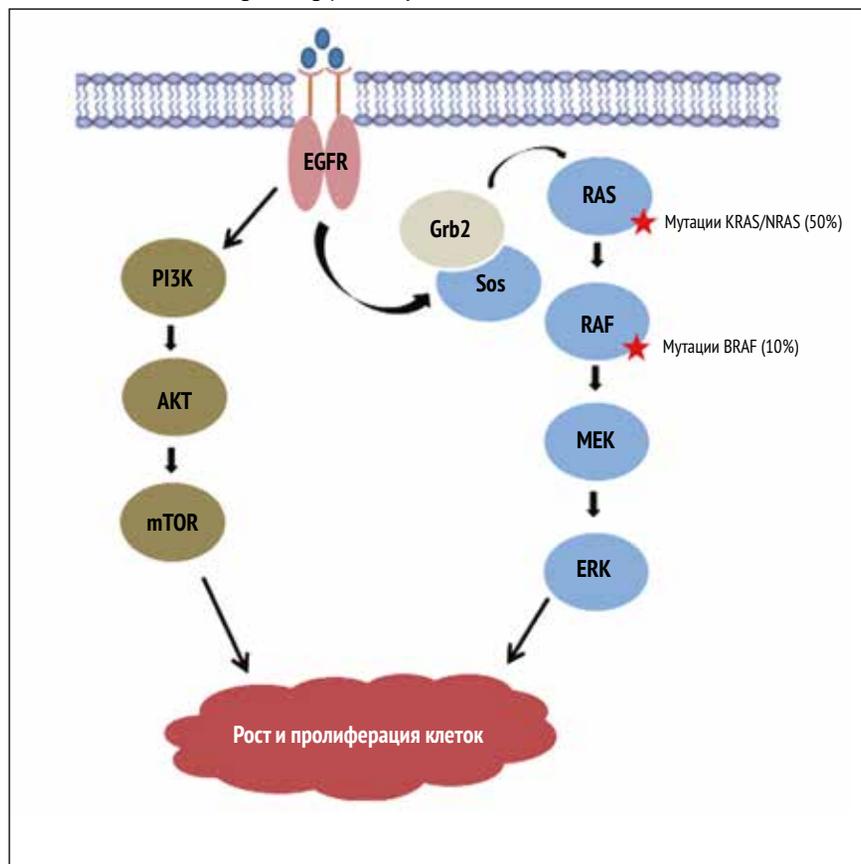
До появления анти-BRAF-терапии больным КРП с BRAF-мутацией назначали лечение двойной или тройной химиотерапией FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI в комбинации с антиангиогенными препаратами, которое не давало удовлетворительных результатов. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в первой линии терапии даже с применением тройного режима FOLFOXIRI составляла всего лишь около 5 мес., а во второй и третьей линии терапии – только 2 мес. «У половины больных, находящихся на стандартной терапии дуплетами с бевацизумабом, с афлиберцептом либо с рамуцирумабом, заболевание прогрессировало при первой оценке, – подчеркнул докладчик. – Эффективность обычной химиотерапии или химиотаргетной терапии была и остается невысокой». По его словам, применение только BRAF-ингибиторов в монотерапии по аналогии с лечением меланомы также не приводило к заметным результатам, что обусловлено дополнительной активацией сигнального пути PI3K-AKT-mTOR вследствие избыточной экспрессии EGFR. С одной стороны, при блокировании BRAF временно уменьшается активность сигнальной регулируемой киназы (ERK), а с другой – возникающая обратная петля регуляции через путь PI3K-AKT-mTOR активирует рецептор EGFR.

Но и применение анти-EGFR-моноклональных антител в монотерапии также не дает эффекта у пациентов с мутациями BRAF, поскольку молекула BRAF находится ниже в сигнальном пути, и ее мутация приводит к активации нижележащей молекулы, способствуя росту и пролиферации опухолевой клетки (рис. 1).

«Активация BRAF, как и RAS, обеспечивает резистентность к анти-EGFR-антителам, – подчеркнул он. – Поэтому как при мутации в гене KRAS/NRAS, так и при мутации в гене BRAF никакого смысла в назначении анти-EGFR в монотерапии нет. Если же мы хотим добиться ответа, то нам нужно дать комбинацию BRAF-ингибитора (при мутациях 1-го и 2-го класса) и анти-EGFR-антитела (например, цетуксимаб), которые работают не сами по себе, а только в связке с BRAF-ингибитором». Впервые эта концепция была протестирована в небольшом рандомизированном исследовании SWOG, в котором участвовали больные мКРП с мутацией BRAF. Пациенты получали во второй линии лечения комбинацию цетуксимаба с иринотеканом (на тот момент считали, что мутация BRAF не является негативным предиктором резистентности) либо комбинацию вемурафениба, цетуксимаба и иринотекана. Тройная комбинация показала достоверное улучшение показателей частоты объективного ответа (ЧОО), ВБП и общей выживаемости (ОВ) [4]. Этот метод вошел в клинические рекомендации [2, 3]. Но, как отметил эксперт, если посмотреть на дан-

● **Рисунок 1.** Избыточная экспрессия EGFR и онкогенные сигналы в сигнальных путях MAPK и PI3K-AKT-mTOR при КРП

● **Figure 1.** EGFR overexpression and oncogenic signals in the MAPK and PI3K-AKT-mTOR signalling pathways in CRC



ные реальной практики, то наиболее правильным является применение химиотерапии вместе с бевацизумабом, что не входило в контрольную группу исследования SWOG. Этот метод показал наилучшие показатели ОВ и ВБП, а также то, что применение анти-EGFR-антител несколько ухудшает результаты лечения по сравнению с одной химиотерапией. На сегодня во второй линии лечения могут быть рекомендованы два примерно равнозначных варианта: режим FOLFIRI + афлиберцепт и FOLFIRI + бевацизумаб либо таргетная терапия анти-BRAF + анти-EGFR ± иринотекан. В качестве первой линии терапии в проекте новых клинических рекомендаций RUSSCO рекомендуется применение дуплета (FOLFIRI), триплета (FOLFOXIRI) с бевацизумабом или комбинация ингибитора BRAF, анти-EGFR ± химиотерапия [5]. Что касается возможности дополнительного применения ингибитора MEK, то во второй линии лечения помимо режима, включающего химиотерапию, анти-EGFR- и анти-BRAF, может использоваться схема «химиотерапия + анти-EGFR + анти-BRAF + анти-MEK». Трехкомпонентной комбинации таргетной терапии отдается предпочтение при низком

функциональном статусе пациентов, поражении двух и более органов метастазами, высоком С-реактивном белке (СРБ), т. е. большой опухолевой нагрузке [5].

Между тем больные мКРП с мутацией BRAF V600E нередко не успевают получить вторую линию терапии вследствие агрессивного течения заболевания. Из всех пациентов с мКРП, согласно исследованию COIN (3-я фаза), только 33% с мутацией BRAF получили 2-ю линию терапии по сравнению с пациентами с BRAF дикого типа (51%,  $p < 0,05$ ) [6]. В другом когортном наблюдательном исследовании реальной клинической практики были получены похожие результаты – 26,2% пациентов с мКРП с мутацией BRAF получили 2-ю линию терапии [7]. Согласно наблюдательному исследованию CAPSTAN CRC, только 52,5% пациентов с мутацией BRAF V600E получили 2-ю линию терапии [8]. «Это говорит о том, что акцентировать внимание у этих пациентов надо именно на первой линии лечения», – констатировал эксперт.

«Один из недавних примеров – клиническое исследование (КИ) 2-й фазы ANCHOR, в котором в первой линии лечения применялась, по сути, безхимиотерапевтическая комбинация, включавшая комбинацию BRAF/MEK ингибиторов и цетуксимаб, – сообщил Алексей Трякин. – Медиана PFS (ВБП) составила 5,8 мес., ЧОО – 48% [9], что позволяет сделать вывод о том, что концептуально подход назначения комбинации BRAF/MEK ингибиторы + анти-EGFR работает, и это весьма неплохая комбинация без химиотерапии. КИ различных комбинаций с интеграцией таргетной терапии в 1-й линии показывают обнадеживающие результаты».

Для пациентов с мКРП с мутацией BRAF и фенотипом MSI-h/dMMR в 1-й линии терапии предпочтительно назначать иммунотерапию, поскольку результаты совсем свежее исследования CheckMate 8HW, где примерно 25% составляли пациенты с мутацией BRAF, показывают, что 3-летняя ВБП в группе монотерапии ниволумабом составляет 51%, а в группе комбинированной терапии ниволумабом и ипилиумабом – 68%, ЧОО – 58 и 71% соответственно, причем для пациентов с мутацией BRAF ( $n = 179$ ) более предпочтительным является назначение комбинированной иммунотерапии [10].

## ТЕРАПИЯ 2-Й ЛИНИИ ПАЦИЕНТОВ С МКРП С МУТАЦИЕЙ BRAF

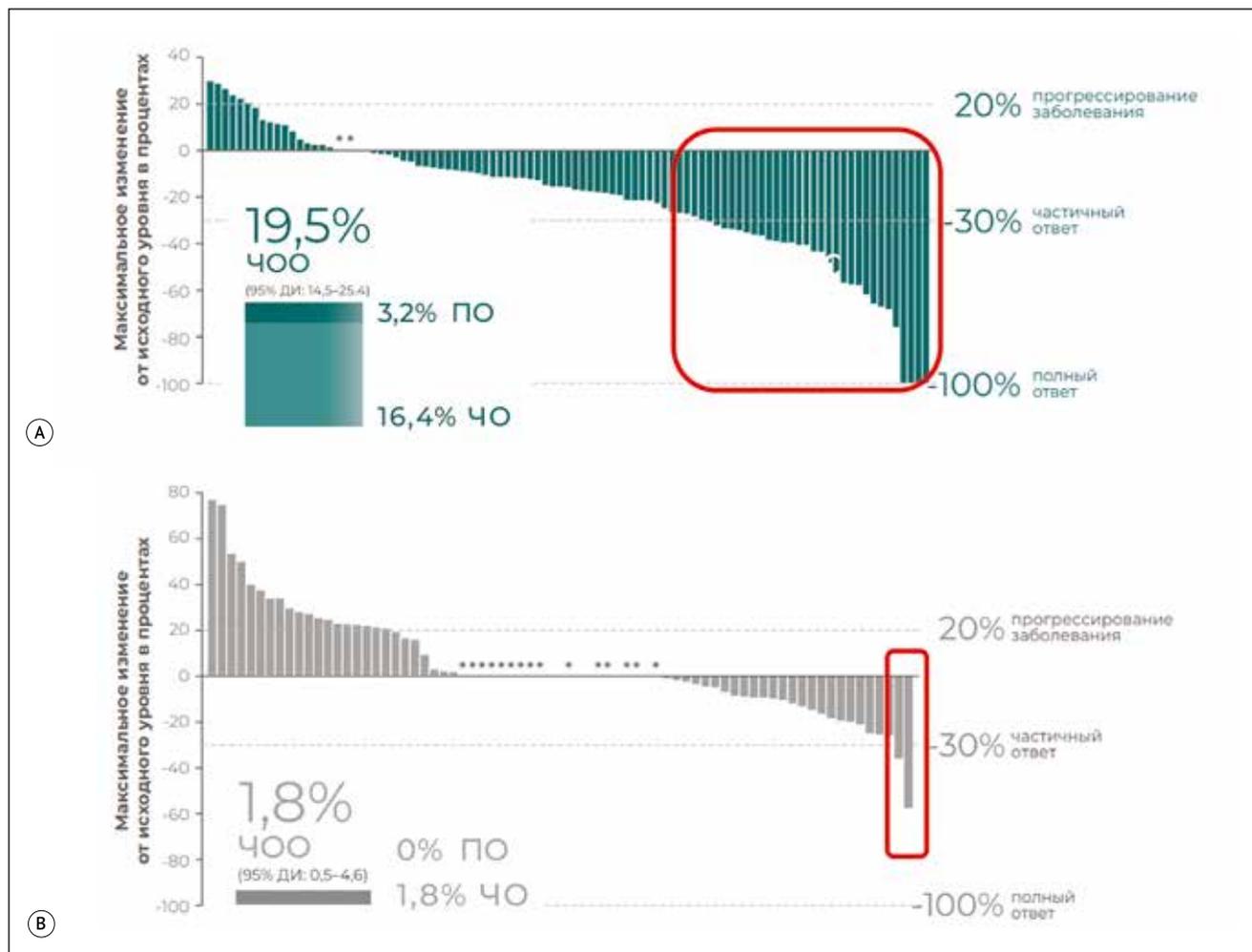
**Лариса Владимировна Болотина**, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», д.м.н., сообщила, что КИ, в которых изучались различные режимы цитотоксической терапии либо цитотоксической терапии в сочетании с анти-EGFR-агентами во второй и последующих линиях у пациентов с мутацией в гене BRAF V600E, продемонстрировали крайне низкую эффективность. Медиана общей продолжительности жизни не превышала 6 мес. даже на тех режимах, которые включали анти-EGFR-агент. И, как уже упоминалось, с целью подавления сигнального пути MAPK для больных мКРП с мутацией в гене BRAF необходимо проводить блокирование сразу нескольких таргетных мишеней, в частности рецептора EGFR и молекулы BRAF.

Кроме того, как и в случае с меланомой, имеющей мутацию в гене BRAF, исходная гипотеза о т. н. тройном ингибировании содержала предположение о полезности применения MEK-ингибитора. Предполагалось, что тройная комбинация BRAF/MEK-ингибиторов + анти-EGFR может в значительной мере подавлять сигнальные пути MAPK и PI3K/mTOR и оказывать терапевтический эффект в популяции пациентов с мКРП с мутацией BRAF V600E. Для подтверждения или опровержения данной гипотезы было разработано и проведено КИ третьей фазы BEACON-CRC, которое на сегодняшний день является самым крупным исследованием III фазы для пациентов с мКРП с мутацией в гене BRAF V600E [11]. В протокол было включено 665 пациентов, у которых заболевание прогрессировало после одной или двух линий предшествующей терапии, не включавшей применение ингибиторов BRAF, MEK и анти-EGFR-моноклонального антитела. При этом все больные сохраняли хороший функциональный статус (0 или 1 по шкале ECOG).

В равной пропорции участники исследования были рандомизированы на три группы. Первая группа включала пациентов, которые получали тройную комбинацию: энкорафениб, биниметиниб и цетуксимаб, т. е. они получали BRAF-ингибитор, MEK-ингибитор и анти-EGFR-моноклональное антитело. Второй экспериментальной группе назначали двойную таргетную комбинацию энкорафениба и цетуксимаба. У этих больных исключался MEK-ингибитор из лечебного режима. Группа контроля получала наилучший на тот момент вариант стандартной терапии второй линии – FOLFIRI + цетуксимаб либо комбинацию иринотекана с цетуксимабом. При этом следует отметить, что все группы пациентов были очень хорошо сбалансированы. У половины больных имелись метастатические поражения 3 и более органов, и у 60% из них наблюдалось метастатическое поражение печени. Исходное повышение опухолевых маркеров выше верхней границы нормы (PЭА и СА19,9) отмечалось у 70–80% пациентов. Выбранная в КИ первичная точка заключалась в сравнении тройной комбинации с группой контроля по показателям ОБ и ЧОО. Среди вторичных конечных точек была выбрана ОБ у группы двойной комбинации энкорафениба с цетуксимабом и группы контроля, а также ВБП у всех пациентов, включенных в протокол. Дополнительно оценивалась длительность ответа на терапию и безопасность лечения.

Исследование оказалось результативным, гипотеза была успешно подтверждена. Комбинация энкорафениба и цетуксимаба, как и тройная комбинация энкорафениба, биниметиниба с цетуксимабом, значимо увеличила ОБ по сравнению с контрольной группой (9,3 мес., 9,3 мес. против 5,9 мес.). Относительное снижение риска смерти составило 39%. ЧОО в группе, получавшей энкорафениб + биниметиниб + цетуксимаб, была несколько выше, чем в группе «энкорафениб + цетуксимаб», – 27 и 20% соответственно. В контрольной группе этот показатель составил всего 2%. Кроме того, в группе энкорафениба с цетуксимабом у 3% пациентов был зарегистрирован полный ответ на проводимое лечение (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Результаты КИ BEACON. Частота объективного ответа в группе «энкорафениб + цетуксимаб» (А) и в контрольной группе (В)  
 ● **Figure 2.** Results of BEACON CT. Objective response rates in the encorafenib + cetuximab group (A) and in the control group (B)



ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, ЧОО – частота объективного ответа, ДИ – доверительный интервал. \* С измеряемыми очагами

Медиана ВБП не отличалась в группах, в которых использовалась тройная или двойная комбинация, составив, соответственно, 4,5 и 4,3 мес. Это намного выше, чем в группе контроля, где медиана ВБП достигала только 1,5 мес. Относительное снижение риска прогрессирования в экспериментальных группах составило 55%.

При проведении подгруппового анализа было показано, что тройную комбинацию целесообразно использовать у пациентов с несколько сниженным функциональным статусом, соответствующим ECOG 1, а также при поражении метастазами более чем трех органов. Кроме того, выигрывали от тройной комбинации в сравнении с дуплетом пациенты, у которых исходно наблюдалось повышение уровня С-реактивного белка выше границы нормы. Во всех остальных случаях результаты при применении двойной и тройной комбинации не различались.

В исследовании также было показано, что комбинация энкорафениба и цетуксимаба продемонстрировала более благоприятный профиль безопасности с меньшей частотой отмены терапии по сравнению с контрольной группой (частота отмены терапии составила 9 и 11% соответственно).

«Применение энкорафениба в комбинации с цетуксимабом обеспечило более длительное поддержание качества жизни по сравнению с текущим стандартом лечения у пациентов с мКРП с мутацией BRAF V600E, – подытожил докладчик. – Комбинация энкорафениб + цетуксимаб зарегистрирована в качестве нового стандарта лечения пациентов с мКРП с мутацией BRAF V600E после предшествующей системной терапии. Данная схема лечения рекомендована в клинических руководствах ESMO, NCCN, ASCO, RUSSCO» [3, 5, 12, 13].

Эксперт отдельно остановилась на особой группе больных, у которых опухоль с мутацией в гене BRAF также имеет фенотип MSI. По ее словам, в результате анализа четырех крупных рандомизированных КИ с участием более 3 000 больных было установлено, что признаки MSI определяются приблизительно у 5% пациентов с мКРП. Среди них еще около трети больных могут дополнительно иметь мутацию в гене BRAF. Последние имеющиеся данные говорят о том, что в общей популяции пациентов с мКРП сочетание этих двух особенностей – MSI и мутации BRAF – наблюдается приблизительно в 1–2% случаев. «Стандартом первой линии терапии

для пациентов с наличием MSI, независимо от того, есть у них мутации или ее нет, является иммунотерапия, – констатировал эксперт. – Также хорошо известен тот факт, что у пациентов с MSI, как и у больных с опухолями, которые имеют мутацию в гене BRAF, отмечается низкая эффективность химиотерапевтических режимов». Поэтому для ответа на вопрос, будет ли эффективна комбинация энкорафениба с цетуксимабом после прогрессирования болезни на фоне иммунотерапии у пациентов с мКРП с мутацией BRAF и MSI-h фенотипом, было спланировано и проведено многоцентровое международное ретроспективное исследование, в которое было включено 220 пациентов из 16 центров [14]. Пациентов с мКРП с мутацией BRAF и MSI-h/dMMR было 50, с pMMR/MSS – 170. После прогрессирования обе группы больных получали комбинацию энкорафениб + цетуксимаб ± биниметиниб. Было показано, что применение комбинации энкорафениба с цетуксимабом у больных с опухолями, имеющими одновременно MSI-h/dMMR и мутацию BRAF, во второй и последующих линиях лечения при прогрессировании заболевания на фоне иммунотерапии обеспечило медиану ВБП 5,1 мес. (что оказалось даже выше, чем в КИ BEACON) и медиану ОВ 10,7 мес. ЧОО составила 18%, что близко к показателю ЧОО в КИ BEACON (19,5%). Авторы исследования также отметили, что профиль безопасности комбинации энкорафениба с цетуксимабом был сопоставим с данными, которые были получены в рандомизированном КИ третьей фазы BEACON. Новых сигналов по безопасности получено не было. «Для пациентов, опухоли которых имеют не только BRAF-мутацию, но и MSI, при прогрессировании заболевания на фоне иммунотерапии наилучшим вариантом последующей линии лечения будет комбинация энкорафениба с цетуксимабом», – заключила Лариса Болотина.

## ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С МКРП С МУТАЦИЕЙ BRAF

**Михаил Юрьевич Федянин**, руководитель химиотерапевтической службы ММКЦ «Коммунарка», научный консультант НМХЦ им. Н.И. Пирогова, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», сообщил о рандомизированных КИ, позволивших оценить эффективность первой линии лечения пациентов с мКРП с мутацией в гене BRAF, особо отметив, что полученные в них результаты идентичны тому, что показывает реальная практика. «В реальной жизни, как и в КИ, BRAF-мутированный КРП определяет крайне неблагоприятный прогноз течения болезни, – подчеркнул эксперт. – Что касается его лечения в первой линии, то согласно рекомендациям ESMO у врача есть выбор режима. В случае правосторонней локализации опухоли мы вправе выбирать между двойной химиотерапией (дуплетом) и триплетом с бевацизумабом. В случае левосторонней локализации предлагается дуплет с бевацизумабом. Кстати, российская клиническая практика показала, что в отличие от западной популяции у россиян расположение

опухоли в прямой кишке стоит на втором месте по частоте встречаемости после правосторонней локализации в ободочной кишке. В США и в Западной Европе частота встречаемости BRAF-мутированного рака прямой кишки составляет 1% и менее, в России – порядка 19%».

Михаил Федянин обратил внимание на большой разброс схем лечения больных мКРП с мутацией в гене BRAF в условиях реальной клинической практики в разных странах. Так, например, в Европе назначения при BRAF-мутации варьируются от монотерапии капецитабином до триплетов с таргетной терапией, который назначают только 20% больных. В Великобритании подавляющему количеству больных (82%) назначали дуплет без таргетной терапии, в Испании примерно 37% пациентов получали дуплет. Порядка 7% больных в каждой стране получали монотерапию фторпиримидинами. По словам эксперта, анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что различия между триплетами и дуплетами даже на большой выборке пациентов с BRAF-мутированным КРП в европейских странах нет. Аналогичные данные были получены и в США. В то же время исследователи занимались поиском факторов, благодаря которым можно определить, какие пациенты лучше отвечают на интенсивное лечение (триплетом). Проведенное учеными наблюдательное исследование показало, что у пациентов, страдающих BRAF-мутированным раком с локализацией первичной опухоли справа, интенсивный режим был предпочтительнее дуплета с бевацизумабом. При левостороннем раке различий выявлено не было. По сути, именно это исследование легло в основу современных рекомендаций ESMO у данной категории пациентов [3]. В исследовании BRACELET, направленном на анализ многоцентрового регистра пациентов с BRAF-мутированным раком толстой кишки, была проанализирована эффективность тройных и двойных комбинаций, чтобы понять, какие группы больных лучше отвечают именно на интенсивное лечение. Выяснилось, что это пациенты мужского пола, которым не проводилась первичная резекция опухоли, имеющие поражение печени метастазами, а также поражение метастазами трех и более органов. То есть речь идет о пациентах с более агрессивным течением болезни, при котором в случае правосторонней локализации опухоли целесообразно применять FOLFOXIRI с бевацизумабом [15]. Но в то же время встал вопрос о необходимости проведения антиангиогенной терапии и использования бевацизумаба. «Мы провели метаанализ четырех рандомизированных КИ (в основном изучалась вторая линия), в которых были представлены подгрупповые анализы в зависимости от мутационного статуса опухоли, – сообщил Михаил Федянин, представив результаты собственного исследования. – Мы выбрали больных с BRAF-мутированным КРП, сравнили действие химиотерапии с химиотерапией с бевацизумабом, с химиотерапией с афлиберцептом и с химиотерапией с рамуцизумабом. Как оказалось, при добавлении к химиотерапии любого из указанных антиангиогенных препаратов улучшаются и показатель ВБП, и ОВ. Анализ данных реальной

клинической практики, проведенный в Испании, также показал четкое увеличение ВБП при проведении химиотерапии с бевацизумабом».

По словам эксперта, если рассматривать исключительно химиотерапию с таргетным воздействием, не принимая во внимание анти-BRAF-агенты, то в классической схеме в комбинации с химиотерапией должен применяться антиангиогенный препарат бевацизумаб.

На вопрос, как работает таргетная терапия при мутации в гене BRAF, ответило исследование BEACON [11]. Было показано, что во второй линии терапии ЧОО при использовании тройной комбинации, включающей BRAF/МЕК-ингибиторы и анти-EGFR-антитело, была лишь несколько лучше, чем в случае применения двойной комбинации BRAF-ингибитора с анти-EGFR-антителом. Как отметил Михаил Федянин, во всем мире в реальной клинической практике, наряду с рекомендованной двойной комбинацией, активно используется и тройная таргетная комбинация. В качестве примера эксперт привел результаты проспективного наблюдательного исследования, проведенного в Японии. В данной работе врачи сами выбирали, что они назначат – двойную или тройную комбинацию. Исследователи сразу отметили дисбаланс по исходным характеристикам пациентов в группах и то, что тройную комбинацию врачи выбирали при большем распространении болезни и худшем функциональном статусе пациента. Поэтому исследователи провели анализ после нормализации групп по характеристикам, сделав т. н. псевдорандомизацию, т. е. создав искусственную популяцию, в которой группы не различались по плохим и хорошим прогностическим факторам. Полученные результаты указали на некоторые преимущества тройной комбинации. Так, например, медиана времени до прогрессирования у триплета составила 5,3 мес. (дуплета – 4,2 мес.), медиана общей продолжительности жизни – 13,2 мес. (дуплета – 9,6 мес.). Что касается ЧОО, то значимых различий показано не было: 34,4 % при использовании триплета и 41,7% – дуплета [16]. Аналогичные данные были получены и в многоцентровых исследованиях AGEO и CONFIDENCE, где изучали применение комбинаций энкорафениб + цетуксимаб и энкорафениб + цетуксимаб + биниметиниб в реальной практике у пациентов с мКРР и мутацией BRAF [17, 18].

Эксперт также остановился на вопросе переносимости режима комбинированной таргетной терапии. В ходе анализа выяснилось, что нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени в КИ BEACON встречались чаще, чем, например, в наблюдательных исследованиях реальной клинической практики. К примеру, частота артралгии 3–4-й степени в наблюдательных исследованиях была в 2–3 раза ниже, чем в рандомизированном КИ BEACON. Такое расхождение в т. ч. могло быть связано с отсутствием сообщений о нежелательных реакциях.

Другой важный аспект – продолжительность лечения пациентов при прогрессировании на анти-BRAF и анти-EGFR-терапии. По словам Михаила Федянина, реальная клиническая практика в Европе показала, что около 40% больных после проведения второй линии терапии

(энкорафениб + цетуксимаб) продолжают получать лечение. Следующую линию получают только 18%.

Отдельное внимание эксперт уделил результатам собственного многоцентрового наблюдательного исследования (неопубликованные данные), в котором не только оценивали эффективность препаратов для дальнейшего лечения больных с BRAF-мутированным колоректальным раком после прогрессирования на таргетной терапии, но и сравнили применение комбинации анти-BRAF и анти-EGFR во второй-третьей линии с использованием иринотекана и анти-EGFR-терапии.

«Мы выяснили, что различий в показателях ВБП и ОВ не было, – сообщил эксперт. – Это означает, что после применения ингибитора BRAF в дальнейшем можно спокойно переходить на иринотекан».

Подытоживая все сказанное, Михаил Федянин отметил, что в первой линии терапии колоректального рака с мутацией в гене BRAF возможно рассматривать комбинацию антиангиогенной терапии с режимами FOLFOX или FOLFOXIRI. Причем последний применяется при необходимости достижения быстрого объективного ответа при большой опухолевой нагрузке. В первой линии наиболее эффективной опцией в будущем видится сочетание ингибиторов BRAF с анти-EGFR-антителами и химиотерапией. Применение энкорафениба с анти-EGFR-антителами во второй и в последующих линиях реальной клинической практики показывает хорошую эффективность и переносимость, аналогичные представленному в регистрационном исследовании BEACON. Если болезнь прогрессирует, а пациент до этого получал таргетную терапию, в 3-й линии оптимально назначение химиотерапевтических дуплетов с антиангиогенной терапией.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МКРР С МУТАЦИЕЙ BRAF

В свою очередь, **Елизавета Максимовна Полянская**, научный сотрудник химиотерапевтического отделения №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», к.м.н., поделилась опытом применения таргетной терапии, включающей энкорафениб и цетуксимаб, в лечении трех пациентов с мКРР с мутацией в гене BRAF.

В качестве иллюстрации ниже представлен один из клинических случаев.

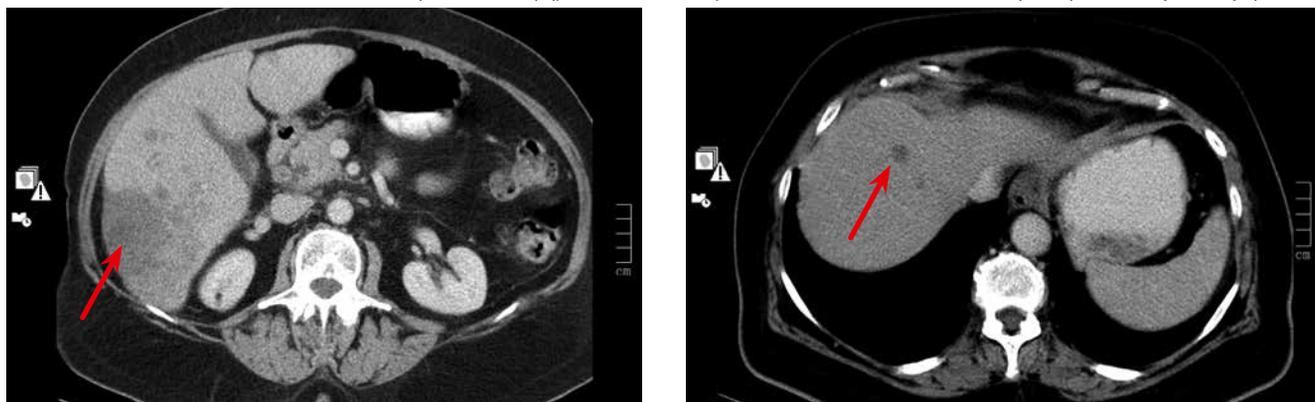
### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина 69 лет без онкологически отягощенного семейного анамнеза и вредных привычек. Среди сопутствующих заболеваний – сахарный диабет 2-го типа (СД2), хроническая сердечная недостаточность первого функционального класса на фоне ишемической болезни сердца, гипертоническая болезнь второй стадии, начальная катаракта. На момент начала лечения ECOG-статус 1, уровень в сыворотке крови РЭА составил 13,9 нг/мл.

В апреле 2017 г. у пациентки был диагностирован рак восходящего отдела ободочной кишки cTхNxM1, стадия IV,

● **Рисунок 3.** КТ брюшной полости пациентки в августе 2017 г. после прогрессирования на 1-й линии терапии, режим T1, аксиальная проекция. Множественные гиподенсивные очаги в печени: S4 – 1 x 1 см, S5 – 6,7 x 6,1 см (метастазы) (фото из личного архива к.м.н. Е.М. Полянской)

● **Figure 3.** Axial T1 patient's abdomen CT (August 2017): after progression on first line therapy Multiple focal hypodense hepatic lesions: S4 – 1 x 1 cm, S5 – 6.7 x 6.1 cm (metastases) (photo from the personal archive of Cand. Sci. (Med.) E.M. Polyanskaya)



● **Рисунок 4.** КТ брюшной полости пациентки после назначения комбинации «энкорафениб + цетуксимаб» во второй линии терапии, режим T1, аксиальная проекция. Динамика множественных гиподенсивных очагов в печени: S4 рост с 1 до 2,2 см, S5 – 5,3 x 4,4 см без динамики (фото из личного архива к.м.н. Е.М. Полянской)

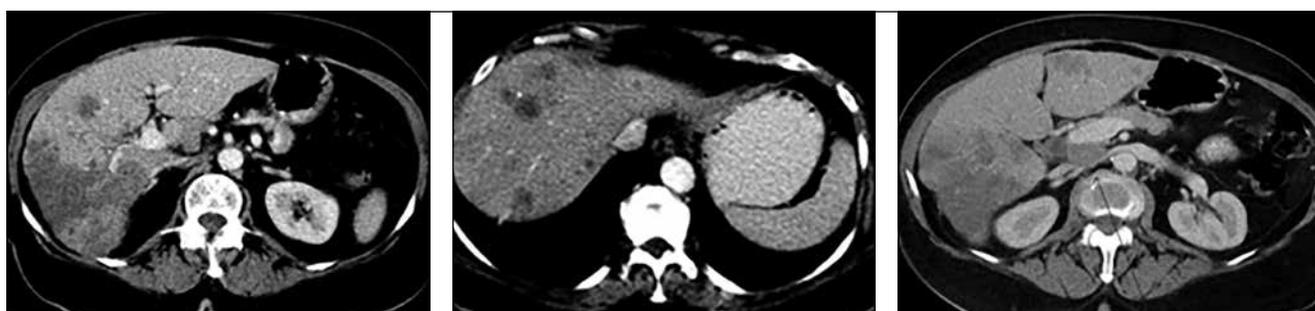
● **Figure 4.** Axial T1 patient's abdomen CT: after administration of encorafenib + cetuximab in the second line therapy. Changes in multiple focal hypodense hepatic lesions: S4 growth from 1 to 2.2 cm, S5 – 5.3 x 4.4 cm without changes (photo from the personal archive of Cand. Sci. (Med.) E.M. Polyanskaya)



(A) Сентябрь 2017 г.



(B) Февраль 2017 г.



(C) Апрель 2018 г.

с метастазами в печени (размеры контрольных очагов S4 0,6 см, S5 5,3 x 4,4 см). Первичная опухоль не была удалена. Гистологический тип опухоли: умеренно дифференцированная аденокарцинома. При молекулярно-генетическом тестировании выявлена мутация в 15-м экзоне гена BRAF типа V600E, KRASwt, NRASwt, MSS.

С июня по август 2017 г. больной провели 4 курса химиотерапии 1-й линии по схеме FOLFOXIRI. На первом контроле было выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения количества и размера метастазов в печени (S4 с 0,6 до 1 см, S5 с 5,3 x 4,4 до 6,7 x 6,1 см) (рис. 3).

В сентябре 2017 г. пациентке было предложено участие в КИ BEACON. После подписания информированного согласия она была рандомизирована в группу, которая получала в качестве второй линии терапии комбинацию BRAF-ингибитора и анти-EGFR-антитела (энкорафениб и цетуксимаб). С сентября 2017 г. по апрель 2018 г. пациентке было проведено 8 курсов лечения по данной схеме суммарной продолжительностью 7 мес. Максимальным ответом на терапию была стабилизация опухолевого роста (незначительный рост очагов на 0,3 см). Во время лечения у пациентки сохранялся удовлетворительный функциональный статус ECOG 1. Из нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечалась кожная сыпь второй степени и сухость слизистых, не требовавшие коррекции доз препаратов.

В апреле 2018 г. при проведении второго контрольного обследования по данным КТ в динамике было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления новых очагов в печени.

В течение месяца после окончания 2-й линии лечения самочувствие пациентки прогрессивно ухудшилось, и в мае 2018 г. (спустя 12 мес. от начала лечения) она умерла от прогрессирования заболевания, не успев начать третью линию терапии (рис. 4).

«Мы все понимаем, что метастатический рак толстой кишки с мутацией в гене BRAF характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, –

отметила Елизавета Полянская. – Учитывая, что меньше половины больных начинают 2-ю линию лечения, поскольку многие не доживают до нее, таргетная терапия, по-видимому, должна быть назначена в 1-й линии. На данный момент энкорафениб в комбинации с цетуксимабом – это единственная зарегистрированная таргетная терапия для пациентов с мутацией в гене BRAF V600E, которые уже получили системное лечение».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимо своевременно выявлять больных с мКРП с мутацией BRAF для выработки оптимальной стратегии терапии и начала лечения таргетными препаратами. Поскольку правильная и своевременная диагностика мутации BRAF определяет успешность лечения и продолжительность выживаемости пациентов, врачам необходимо знать преимущества и недостатки каждого из применяемых молекулярно-генетических методов тестирования для возможного подбора тактики ведения пациента в каждом конкретном случае. С учетом профиля эффективности и спектра токсичности существующих в настоящее время комбинированных схем лечения мКРП с мутацией BRAF во 2-й линии терапии, включающих дуплет или триплет из химиопрепаратов и анти-EGFR или антиангиогенные агенты, с целью улучшения исходов лечения и качества жизни пациентов в арсенале онкологов обязательно должна быть комбинация BRAF-ингибитора – энкорафениба и анти-EGFR – цетуксимаба. Энкорафениб является самым сильным BRAF-ингибитором из зарегистрированных. Комбинация энкорафениб + цетуксимаб продемонстрировала клиническую пользу, управляемый профиль токсичности и поддержание качества жизни не только в КИ, но и в реальной клинической практике у больных с мКРП с мутацией BRAF V600E.



Подготовила Ирина Широкова, «Ремедиум»

## Список литературы / References

1. Федянин МЮ, Эльснукеева ХМ, Демидова ИА, Строяковский ДЛ, Шельгин ЮА, Цуканов АС и др. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2021;(45):52–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-45-52-63>. Fedyanin MY, Ehlsnukaeva KM, Demidova IA, Stroyakovskiy DL, Shelygin YA, Tsukanov AS et al. Incidence and prognostic factors in patents (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(45):52–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-45-52-63>.
2. Федянин МЮ, Мамедли ЗЗ, Гордеев СС, Ачкасов СИ, Болотина ЛВ, Gladkov OA и др. *Злокачественное новообразование ободочной кишки: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_ld/12/1281\\_kr22C18C19MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/12/1281_kr22C18C19MZ.pdf)
3. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, Seligmann J et al. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10–32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
4. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, Lenz HJ, Magliocco AM, Maru D et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol*. 2021;39(4):285–294. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01994>.
5. Федянин МЮ, Gladkov OA, Гордеев СС, Карачун АМ, Козлов НА, Мамедли ЗЗ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2-1):263–322. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>. Fedyanin MYU, Gladkov OA, Gordeev SS, Karachun AM, Kozlov NA, Mamedli ZZ et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. RUSSCO practical recommendations, part 1.1. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2-1):263–322. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>.
6. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, Richman SD, Elliott F, Brown S et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol*. 2017;28(3):562–568. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw645>.
7. Chu JE, Johnson B, Kugathasan L, Morris VK, Raghav K, Swanson L et al. Population-based Screening for BRAFV600E in Metastatic Colorectal Cancer Reveals Increased Prevalence and Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(17):4599–4605. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1024>.
8. Martinelli E, Cremolini C, Mazar T, Vidal J, Virchow I, Tougeron D et al. Real-world first-line treatment of patients with BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer: the CAPSTAN CRC study. *ESMO Open*. 2022;7(6):100603. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100603>.

9. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, Yoshino T, Grothey A, Maiello E et al. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2628–2637. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01693>.
10. Andre T, Lenz H, Elez E, Jensen L. First results of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IP) vs NIVO monotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) from CheckMate 8HW. *J Clin Onc*. 2025;43(4s). [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4\\_suppl.LBA143](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.LBA143).
11. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network Version 3. 2024. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>.
13. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3<sup>rd</sup>, Cercek A, Cho M et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):678–700. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01690>.
14. Ambrosini M, Tougeron D, Modest D, Guimbaud R, Kopetz S, Decraecker M et al. BRAF + EGFR +/- MEK inhibitors after immune checkpoint inhibitors in BRAF V600E mutated and deficient mismatch repair or microsatellite instability high metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2024;210:114290. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114290>
15. Shimozaki K, Hirata K, Sato T, Nakamura M, Kato K, Hirano H et al. WJOG13219G: The Efficacy and Safety of FOLFOXIRI or Doublet plus Anti-VEGF Therapy in Previously Untreated BRAF<sup>V600E</sup> Mutant Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Registry-Based Study (BRACELET Study). *Clin Colorectal Cancer*. 2022;21(4):339–346. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.08.002>.
16. Sunakawa Yu, Inoue E, Kotani D, Denda T, Inagaki C, Kashiwada T et al. Encorafenib and cetuximab with/without binimetinib therapies for patients with BRAF-mutated metastatic colorectal cancer with prognostic factors: The BEETS trial (JACCRO CC-18). *JCO*. 2025;43:164–164. [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4\\_suppl.164](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.164).
17. Gallois C, Bergen ES, Auclin É, Pernot S, Higué J, Trouilloud I et al. Efficacy and safety of the combination of encorafenib/cetuximab with or without binimetinib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: an AGEO real-world multicenter study. *ESMO Open*. 2024;9(9):103696. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103696>.
18. Montes AF, Ros J, Graña B, García-Alfonso P, Brozos E, Melian M et al. Effectiveness and safety of encorafenib-cetuximab in BRAF<sup>V600E</sup> metastatic colorectal cancer: Confidence study. *J Clin Oncol*. 2023;41(4 Suppl.):126–126. [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4\\_suppl.126](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.126).