

Высокая активность вектибикса у больных метастатическим колоректальным раком с диким типом гена *RAS*

Н. Н. Семёнов

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Николай Николаевич Семенов niksemenov1969@yandex.ru

Высокая эффективность ингибиторов EGFR (панитумумаба и цетуксимаба) в комбинации с химиотерапией (ХТ) у больных распространенным колоректальным раком обусловлена возможностью выделить специальную группу больных на основании исследований генов. Ранее было показано, что наличие мутации во 2-м экзоне гена *KRAS* (40 % больных) предопределяет неэффективность этой группы препаратов. Тем не менее поиск дополнительных показателей для более целевого назначения ингибиторов EGFR был продолжен. В результате определено, что наличие мутаций в 3-м и 4-м экзонах гена *KRAS* и во 2, 3 и 4-м экзонах гена *NRAS* равным образом предопределяет неэффективность ингибиторов EGFR. Эти мутации определяются у 10 % больных. Проведенный анализ показал, что эффективность панитумумаба и цетуксимаба в сочетании с ХТ значительно увеличивалась у больных с диким типом *KRAS* и *NRAS*.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, ингибиторы EGFR, химиотерапия

The high activity of vectibix in patients with metastatic colorectal cancer with the *RAS* wild-type gene

N.N. Semenov

Department of Chemotherapy and Combination Treatment for Malignant Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

High-efficiency inhibitors of EGFR (panitumumab and cetuximab) in combination with chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer is the result of the targeting special group of the patients based on studies of genes. Previously it was shown that the presence of mutation in exon 2 of *KRAS* gene (40 % of patients) determines the effectivity of this group of drugs. However, the search for additional indicators was continued. The result is that the presence of mutations in exons 3 and 4 of *KRAS* gene and in exons 2, 3 and 4 of *NRAS* gene also predict EGFR inhibitors efficacy. These mutations are defined in 10 % of patients. Analysis showed that the efficiency of panitumumab and cetuximab in combination with chemotherapy significantly increased in patients with wild-type *KRAS* and *NRAS*.

Key words: metastatic colorectal cancer, inhibitors of EGFR, chemotherapy

Введение в клиническую практику моноклональных антител — ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) панитумумаба (вектибикса) и цетуксимаба (эрбитукса) в терапии распространенного колоректального рака (КРР) позволило значительно улучшить результаты химиотерапии (ХТ) на всех этапах лечения.

Однако поиски целевой группы пациентов, связанные на первых этапах с определением экспрессии EGFR при иммуногистохимическом исследовании, не продемонстрировали никакой предсказательной информации в отношении эффективности этих препаратов.

При дальнейших исследованиях было установлено ключевое значение наличия мутации гена *KRAS*. Было показано, что наличие мутации во 2-м экзоне гена *KRAS* предсказывало абсолютную неэффективность ингибиторов EGFR.

В то же время у больных с диким типом гена *KRAS* добавление этих препаратов к ХТ значимо улучшало результаты лечения по всем показателям (общая эффективность, время до прогрессирования и общая выживаемость).

До настоящего времени для назначения ингибиторов EGFR обязательным условием являлось определение наличия мутации во 2-м экзоне гена *KRAS*. Накопленный опыт показывает, что мутация определяется приблизительно у 40 % больных.

В 1-й линии проведено несколько исследований активности панитумумаба и цетуксимаба у больных с диким типом гена *KRAS* (2-й экзон). Добавление этих препаратов к ХТ в 1-й линии (исследования PRIME [1], CRYSTAL [2] и OPUS [3]) позволило увеличить время до прогрессирования до 10 мес, а общую выживаемость до 23–24 мес. Объективный эффект при добавлении ингибиторов EGFR составил до 57 %.

Добавление вектибикса или цетуксимаба во 2-й линии у этой группы больных также позволило увеличить время до прогрессирования до 4–6 мес, а общую выживаемость до 10–14 мес. Объективный эффект составил до 35 % (исследования 20050181 [4] и EPIC [5]).

Даже у больных с исчерпанными возможностями ХТ, у больных с диким типом гена *KRAS* применение ингибиторов EGFR позволяло добиться объективного эффекта у 10 % пациентов с увеличением общей вы-

живаемости до 6 мес (исследования E. Van Cutsem et al. [6] и D.J. Jonker et al. [7]).

В то же время было очевидно, что спектр значимых генов не ограничивался только *KRAS*, и были предприняты дальнейшие усилия в определении группы больных, у которых применение ингибиторов EGFR было бы наиболее эффективно.

Известно, что в семейство белков RAS, участвующих в передаче сигнала от рецептора EGF к ядру, входят также 2 белка – *NRAS* и *HRAS*. Частота встречаемости мутаций в этих генах представлена в табл. 1 [8].

Таблица 1. Частота мутаций генов *KRAS*, *NRAS* и *HRAS* в различных типах опухолей

Орган	Тип опухоли	Мутации (%)		
		<i>HRAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>
Желчевыводящие пути	Аденокарцинома	0	35	2
Мочевой пузырь	Уротелиальная карцинома	12	4	2
Толстая кишка	Аденокарцинома	0	42	5
Печень	Гепатокарцинома	0	4	4
	Крупноклеточный рак	4	21	4
Легкое	Немелкоклеточная карцинома	0	16	1
	Протоковая аденокарцинома	0	69	1
Поджелудочная железа	Эндокринная опухоль	0	1	75
	Злокачественная меланома	1	2	20

Очевидно, что если мутации гена *HRAS* при КРР практически не встречаются, то дополнительные мутации *KRAS* (кроме 2-го экзона) и мутации во всех экзонах *NRAS* могут определяться, что предположительно может влиять на активность ингибиторов EGFR [9].

Распределение частоты мутаций в указанных генах по кодонам представлено в табл. 2.

Поскольку до 10–15 % больных имели дополнительные мутации, это могло повлиять на показатели эффективности ингибиторов EGFR.

Также одним из белков, участвующих в передаче сигнала, является белок *BRAF*, наличие мутации в кодирующем его гене определяет негативный прогноз у этих больных, но его влияние на активность ингибиторов EGFR до сих пор не было оценено.

Поскольку исследование PRIME при его планировании предусматривало оценку результатов в зависи-

мости от статуса генов, в его рамках и было проведено дополнительное изучение влияния мутаций генов *KRAS* (3-й и 4-й экзоны), *NRAS* (2, 3 и 4-й экзоны) и *BRAF* на активность вектибикса в сочетании с ХТ FOLFOX в 1-й линии лечения распространенного КРР.

Таблица 2. Распределение частоты мутаций по кодонам во 2, 3, 4-м экзонах генов *KRAS* и *NRAS*

Гены	Частота мутаций, %
<i>KRAS</i>	
Экзон 2 (кодоны 12 и 13)	40
Экзон 3 (кодон 61)	3,8
Экзон 4 (кодоны 117 и 146)	5,8
<i>NRAS</i>	
Экзон 2 (кодоны 12 и 13)	3,5
Экзон 3 (кодон 61)	4,1
Экзон 4 (кодоны 117 и 146)	0

Эти мутации были изучены, и достаточно было наличия мутации в любом из экзонов.

Результаты были опубликованы на ASCO 2013 K. Oliner et al. [10].

Было показано, что с учетом дополнительных мутаций число больных с диким типом генов *RAS* (отсутствие мутации в экзонах 2, 3 и 4 генов *KRAS* и *NRAS*) составило около 50 %.

Результаты представлены в табл. 3.

Было показано, что у больных с отсутствием мутации генов *RAS* применение вектибикса позволяло достичь общей выживаемости более 2 лет (26 мес, на 6 мес больше по сравнению с только ХТ), а также увеличить время до прогрессирования (10 против 8 мес) и общую эффективность (59 против 46 %).

Отдельный анализ был проведен для определения значения мутации гена *BRAF*. Как уже указывалось выше, ее наличие является негативным фактором прогноза течения болезни. Было показано, что мутация гена выявляется у 8,6 % больных.

Результаты представлены в табл. 4.

Было показано, что у больных с наиболее благоприятным профилем для терапии вектибиксом (отсутствием мутации как *RAS*, так и *BRAF*) медиана общей выживаемости и времени до прогрессирования еще более увеличивалась (до 28 мес и 11 мес соответственно). Однако больные с мутацией *BRAF* также выигрывали от добавления вектибикса к лечению, хотя и незначительно.

На основании полученных данных признано целесообразным определение дополнительных мутаций в генах *RAS* (*KRAS* и *NRAS* во 2, 3 и 4-м экзонах), в то время как определение мутации *BRAF* не является решающим для назначения ингибиторов EGFR.

Таблица 3. Эффективность добавления вектибикса к ХТ FOLFOX в зависимости от статуса RAS

Медиана	Вектибикс + FOLFOX	FOLFOX	ОР (95 % ДИ)	p
Дикий тип RAS, n				
	259	253		
Медиана ОВ (мес) (95 % ДИ)	26,0 (21,7–30,4)	20,2 (17,7–23,1)	0,78 (0,62–0,99)	0,04
Медиана ВДП (мес) (95 % ДИ)	10,1 (9,3–12,0)	7,9 (7,2–9,3)	0,72 (0,58–0,90)	0,004
Мутированный RAS, n				
	272	276		
Медиана ОВ (мес) (95 % ДИ)	15,6 (13,4–17,9)	19,2 (16,7–21,8)	1,25 (1,02–1,55)	0,03
Медиана ВДП (мес) (95 % ДИ)	7,3 (6,3–7,9)	8,7 (7,6–9,4)	1,31 (1,07–1,60)	0,008

Примечание. ОВ – общая выживаемость, ВДП – время до прогрессирования, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков.

Таблица 4. Эффективность добавления вектибикса к ХТ FOLFOX в зависимости от статуса BRAF

Медиана	Вектибикс + FOLFOX	FOLFOX	ОР (95 % ДИ)	p
Дикий тип RAS и BRAF, n				
	228	218		
Медиана ОВ (мес) (95 % ДИ)	28,3 (23,7 – не достигнута)	20,9 (18,4–23,8)	0,74 (0,57–0,96)	0,02
Медиана ВДП (мес) (95 % ДИ)	10,8 (9,4–12,4)	9,2 (7,4–9,6)	0,68 (0,54–0,87)	< 0,01
Мутированный BRAF, n				
	24	29		
Медиана ОВ (мес) (95 % ДИ)	10,5 (6,4–18,9)	9,2 (8,0–15,7)	0,90 (0,46–1,76)	0,76
Медиана ВДП (мес) (95 % ДИ)	6,1 (3,7–10,7)	5,4 (3,3–6,2)	0,58 (0,29–1,15)	0,12

Одновременно L. Schwartzberg et al. [11] опубликовали результаты исследования PEAK (II фаза прямого сравнения активности вектибикса и бевацизумаба в сочетании с ХТ FOLFOX) в 1-й линии лечения распространенного КРР. В исследование было включено 285 пациентов с отсутствием мутации в гене KRAS во 2-м экзоне.

Были дополнительно определены мутации гена NRAS, результаты исследования представлены в табл. 5.

Несмотря на то что в этом исследовании в целом были достигнуты очень высокие показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования в обеих ветвях, убедительно показано, что наличие мутации

RAS выражено влияет на активность вектибикса. В то же время при диком типе RAS время до прогрессирования у больных, получавших вектибикс, достигло 13 мес.

Исследование FIRE-3 [12] было проведено с аналогичным дизайном, в нем оценивалась активность цетуксимаба и бевацизумаба в сочетании с ХТ FOLFIRI. В исследование было включено 592 больных, у всех был дикий тип гена KRAS во 2-м экзоне. Дополнительная оценка мутации в 3-м и 4-м экзонах KRAS и 2, 3 и 4-м экзонах NRAS продемонстрировала следующие результаты.

В общей группе время до прогрессирования в группе цетуксимаба составило 10 мес, в то же время нали-

Таблица 5. Активность вектибикса и бевацизумаба у больных с диким типом генов RAS в зависимости от статуса KRAS/RAS

Медиана	Вектибикс + FOLFOX6	Бевацизумаб + FOLFOX6	ОР (95 % ДИ)	p
Дикий тип RAS, n				
	88	82		
Медиана ВДП (мес) (95 % ДИ)	13,0 (10,9–15,1)	10,1 (9,0–12,7)	0,66 (0,46–0,95)	0,03
Медиана ОВ (мес) (95 % ДИ)	41,3 (28,8–41,3)	28,9 (23,9–31,3)	0,63 (0,39–1,02)	0,06
Дикий тип KRAS2, мутация RAS, n				
	24	27		
Медиана ВДП (мес) (95 % ДИ)	8,4 (6,5–10,7)	8,8 (7,3–11,2)	1,13 (0,63–2,05)	0,68
Медиана ОВ (мес) (95 % ДИ)	27 (15,1 – не достигнута)	16,6 (13,3–21,6)	0,41 (0,19–0,87)	0,02

чие дополнительных мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* снижало его до 6,1 мес. Общая выживаемость в общей группе составила 28,7 мес, при диком типе *RAS* — 33,1 мес, а при наличии мутации — только 16,4 мес. Активность бевацизумаба не зависела от статуса упомянутых генов. Общая выживаемость и время до прогрессирования составили 25 мес и 10,3 мес соответственно.

Кратко общая выживаемость по результатам проведенных исследований суммирована в табл. 6.

Очевидно, что сужение таргетной популяции больных распространенным КРР с 60 до 50 % позволило добиться значительно лучших результатов в отношении общей выживаемости, даже по сравнению с группой больных, получавших бевацизумаб.

Таким образом, результаты представленных исследований наглядно демонстрируют, что дополнительное исследование мутаций во 2, 3 и 4-м экзонах генов *KRAS* и *NRAS* (*RAS*), несмотря на уменьшение числа больных, позволяет применять ингибиторы EGFR с максимальной эффективностью.

С учетом приведенных данных об эффективности комбинации вектибикса (или цетуксимаба) и ХТ в 1-й

Таблица 6. Клинические преимущества ингибиторов EGFR в 1-й линии терапии метастатического КРР у пациентов с диким типом *RAS* (*KRAS*/*NRAS*) в отношении общей выживаемости

Исследования	Фаза	Группы лечения	Медиана ОБ (мес)	<i>p</i>
PRIME	3	FOLFOX4 + панитумумаб vs FOLFOX4	26,0 vs 20,2	0,04
PEAK	2	FOLFOX6 + панитумумаб vs FOLFOX6 + бевацизумаб	41,3 vs 28,9	0,058
FIRE-3	3	FOLFIRI + цетуксимаб vs FOLFIRI + бевацизумаб	33,1 vs 25,6	0,011

линии лечения распространенного КРР в группе больных с диким типом генов *RAS* показано применение ингибиторов EGFR именно на начальных этапах ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010 Nov 1;28(31):4697–705.
- Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I. 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 May 20;29(15):2011–9.
- Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J.T. et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011 Jul;22(7):1535–46.
- Peeters M., Price T.J., Cervantes A. et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010 Nov 1;28(31):4706–13.
- Langer C., Kopit J., Awad M. Analysis of *KRAS* mutation in patients with metastatic colorectal cancer, receiving cetuximab in combination with irinotecan: results from the EPIC trial. *Ann Oncol* 2008;19:viii133, abstr 385P.
- Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007 May 1;25(13):1658–64.
- Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Karapetis C.S. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2040–8.
- Vaughn C.P., Zobell S.D., Furtado L.V. et al. Frequency of *KRAS*, *BRAF*, and *NRAS* mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:307–12.
- Peeters M., Oliner K.S., Parker A. et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:1902–12.
- Oliner K.S., Douillard J.Y., Siena S. et al. Analysis of *KRAS*/*NRAS* and *BRAF* mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 3511).
- Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. Analysis of *KRAS*/*NRAS* mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) *KRAS* (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 3631).
- Stintzing S., Jung A., Rossius L. et al. 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. *European Cancer Congress 2013; Sep 27 – Oct 1; Amsterdam. Abstr LBA17.*