

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

колоректальный рак, метастазы, паллиативное лечение, мутация, RAS, BRAF, микросателлитная нестабильность, VEGF, контрольные точки иммунного ответа, МкАТ, таргетные ингибиторы.

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗИРУЮЩИХ ФОРМ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ЭРУ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Проанализированы данные исследований и клинических испытаний эффективности сочетания современных химиотерапевтических режимов (FOLFOX, FOLFIRI) с таргетными препаратами в первой и второй линии лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР). К дополнительным прогностическим маркерам для оптимизации планов терапии относят мутации генов RAS (KRAS, NRAS) и BRAF, высокий уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и микросателлитную нестабильность (MSI). Отдельные маркеры имеют и предиктивное значение. Дикий тип генов KRAS и NRAS (RAS-WT) — предиктор чувствительности к анти-EGFR-терапии. MSI — предиктор чувствительности к препаратам-ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. Исследования предиктивной роли мутаций BRAF при мКРР и потенциальной активности таргетных препаратов, разработанных для других опухолей с мутацией BRAF, пока не завершены. Уровень VEGF не является предиктором чувствительности к антиангиогенной терапии, но прогностическое его значение важно. Результаты использования любых сочетаний терапевтических агентов у больных мКРР с первичной опухолью, расположенной в восходящем отделе толстой кишки, хуже, чем в клинических случаях с расположением первичной опухоли в нисходящих отделах. Включение в схемы лечения пациентов с мКРР RAS-WT анти-EGFR-терапии достоверно повышало показатели ответа на лечение и общей выживаемости при приемлемом уровне токсичности. Наиболее важный эффект включения анти-EGFR и анти-VEGF-препаратов — улучшение результатов конверсионной терапии: хирургическая резекция метастазов стала возможна соответственно у 17 и 14% больных мКРР. Таким образом, пополнение современной базы данных о природе опухолевого роста дало возможность персонализировать лекарственное лечение пациентов с мКРР и извлекать максимальные преимущества для больных как из давно известных лекарственных препаратов, так и из современных биотехнологических средств.

Колоректальный рак (КРР) по распространенности находится на третьем месте среди мужчин и на втором — среди женщин. Ежегодно в мире погибает около 600 000 человек вследствие распространенных и прогрессирующих форм КРР [1]. Приблизительно 20% пациентов с КРР имеют метастазы уже при установлении первичного диагноза, эта цифра была стабильной в течение последних двух десятилетий [2]. Ранее метастатическое заболевание считалось неизлечимым. Усовершенствование хирургической техники обеспечило повышение эффективности лечения раннего и местно-распространенного КРР, прогноз у пациентов с метастатическими формами этого заболевания по-прежнему остается плохим [3]. Благодаря непрерывному внедрению современных разработок в алгоритмы лечения КРР показатели выживаемости улучшились; в благоприятных условиях медиана выживаемости (МВ) может пре-

высить 5 лет у пациентов с единичными метастазами в легких или печени [4–6]. Раннее выявление имеет жизненно важное значение, учитывая низкие показатели выживаемости пациентов с метастатическим КРР (мКРР) [2, 7].

Недавний прогресс в исследованиях процесса метастазирования значительно расширил наше понимание такого явления, как метастаз опухоли, на клеточном и молекулярном уровнях [8–11]. К сожалению, знания на эпидемиологическом уровне крайне скудны. Усилиям по исследованию метастатического процесса препятствует тот факт, что национальные канцер-регистры редко включают любую детальную информацию о злокачественных новообразованиях (ЗН), кроме стадии заболевания при первичной диагностике, практически не фиксируют особенности метастазирования (локализацию зон метастазирования). Поэтому чаще всего невоз-

можно оценить частоту и объем метастатического поражения определенных органов. Обзор метастатических паттернов по различным опухолевым заболеваниям ограничивается результатами исследований при аутопсиях, на материале приблизительно одной тысячи смертей от метастатического рака [12–14]. Исследование эпидемиологии мКРП с использованием популяционного подхода для оценки метастатического распространения опухолей разной локализации и разных гистологических типов может предоставить интересную дополнительную информацию. Все варианты КРП склонны к метастазированию в печень. Между ЗН толстой и прямой кишки закономерности метастазирования различаются. У пациентов с локальными стадиями рака прямой кишки торакальные метастазы развиваются при прогрессировании процесса так же часто, как метастазы в печень. ЗН прямой кишки чаще метастазируют в органы грудной полости и центральную нервную систему, реже вызывают специфическое поражение брюшины. Метастазы КРП в легкие часто развиваются одновременно с метастазами в центральную нервную систему, тогда как перитонеальные метастазы часто сопутствуют метастазированию в яичники и плевру. Муцинозные и перстневидно-клеточные аденокарциномы чаще распространяются по брюшине в сравнении с другими гистологическими типами аденокарцином и реже метастазируют в печень. У пациентов с единичными метастазами КРП в зависимости от стадии Т и/или N (при прочих равных обстоятельствах) продолжительность жизни варьирует и может отличаться на 5–19 мес. Эти знания дают возможность клиницистам выявить пациентов, нуждающихся в дополнительном наблюдении, и формируют представление о направлении дальнейших исследований механизмов метастазирования [15].

Системный химиотерапевтический комбинированный подход является основным выбором для лечения пациентов с мКРП. В последнее десятилетие использование алгоритмов химиотерапии (ХТ) FOLFOX либо FOLFIRI значительно улучшило результаты лечения пациентов с мКРП [16, 17]. Многочисленные исследования продемонстрировали также, что добавление препаратов целенаправленного молекулярного действия — моноклональных антител (МкАТ) к рецептору эпидермального фактора роста (анти-EGFR) или МкАТ к фактору роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) к традиционной комбинированной ХТ улучшает результаты лечения по сравнению с последней [18–20]. Поэтому МкАТ анти-EGFR и анти-VEGF в сочетании с ХТ FOLFOX или FOLFIRI стали вариантами лечения первой и второй линии для пациентов с мКРП.

Следует подчеркнуть, что оптимизация назначения МкАТ к EGFR представляют собой первую успешную попытку индивидуализировать лечение пациентов с мКРП. Было показано, что анти-EGFR-терапия не эффективна у пациентов с мКРП

при наличии мутаций в кодонах 12 и 13 экзона 2 гена *KRAS* [21], а также при наличии менее частых мутаций в генах подгруппы *RAS*: в экзонах 3 или 4 *KRAS* и экзонах 2, 3 или 4 *NRAS* [22, 23]. Пациенты с диким типом генов подгруппы *RAS* (*RAS* — *WT*) имели более высокую выживаемость при терапии анти-EGFR в сочетании с традиционной комбинированной ХТ по сравнению с только комбинированной ХТ [23, 24]. Для анти-VEGF-терапии в настоящее время предиктивного молекулярного маркера нет, что позволяет назначать антиангиогенную терапию всем больным на различных этапах лечения. Оптимальная последовательность назначения анти-EGFR и анти-VEGF-терапии у больных с диким типом *RAS-WT* явилась предметом отдельного анализа.

Эффективность разных типов МкАТ (анти-EGFR или анти-VEGF), обеспечивающих лучший клинический результат для пациентов с мКРП, явилась предметом многочисленных исследований. В обширном метаанализе проведено сравнение эффективности анти-EGFR и анти-VEGF-терапии в первой линии по показателям общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и объективного ответа (ОО) [25]. Однако авторы не сравнивали токсичность рассматриваемого лечения, его эффективность в терапии второй линии и в конверсионной терапии. Проведен также метаанализ [26], в который были включены результаты рандомизированных клинических испытаний и ретроспективных исследований, сравнивающих эффективность анти-EGFR и анти-VEGF МкАТ в первой и второй линии (на основе данных о выживаемости, токсичности препаратов и конверсионной терапии) у пациентов с мКРП с *KRAS-WT* в экзоне 2. Авторами проанализированы 3090 источников, из которых наиболее полно и информативно данные представлены в 10 публикациях, включающих 7 исследований. В них участвовали 1177 пациентов в группе анти-EGFR и 1193 пациента в группе анти-VEGF лечения в первой линии [27–33]. Два из проанализированных исследований включали 160 пациентов в группе анти-EGFR и 147 пациентов в группе анти-VEGF во второй линии терапии [34, 35]. Все рандомизированные клинические исследования имели показатели Jadad ≥ 3 и считались высококачественными исследованиями. Все ретроспективные исследования оценивались по шкале Ньюкасл-Оттава 6 и расценивались как таковые умеренного качества. Проанализированные исследования [27–29] продемонстрировали достаточно противоречивые результаты обеспечения лучшей клинической эффективности у пациентов с мКРП.

В пяти статьях представлены данные об ОВ для случаев мКРП с *KRAS-WT* [27–29, 32, 36]. Улучшение ОВ наблюдалось в группе анти-EGFR-терапии по сравнению с группой анти-VEGF (отношение рисков (hazard ratio — HR) = 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,92, $p < 0,01$; $n = 5$). Результаты трех исследований подтвердили повыше-

ние ОВ пациентов с мКРР с *RAS-WT* (*KRAS*, *NRAS*) (HR = 0,78, 95% ДИ 0,66–0,93, $p < 0,01$; $n = 3$) [27–30]. Кроме того, для всех пациентов с *RAS-WT* проведен сравнительный анализ подгрупп в зависимости от режима ХТ (FOLFOX и FOLFIRI). Между двумя терапиями не наблюдалось существенной разницы [27, 28, 31].

Четыре статьи по результатам лечения пациентов с мКРР *KRAS-WT* [27–29, 36] и три исследования при мКРР *RAS-WT* [27, 28, 30] предоставили данные о безрецидивной выживаемости (БРВ). Не выявлено существенных различий в БРВ у больных с *KRAS-WT* и пациентов с диким типом всех генов *RAS* (*RAS-WT*) между двумя режимами в первой линии лечения (HR = 1,00, 95% ДИ 0,92–1,09, $p = 0,99$; $n = 4$; HR = 0,92, 95% ДИ 0,71–1,19, $p = 0,52$; $n = 3$ соответственно). В группе больных с *RAS-WT* результаты лечения с использованием химиотерапевтических алгоритмов, основанных на FOLFOX или FOLFIRI, продемонстрировали близкие показатели БРВ (HR = 0,87, 95% ДИ 0,52–1,46, $p = 0,60$; HR = 0,98, 95% ДИ 0,80–1,19, $p = 0,83$ соответственно).

По результатам объединенного анализа упомянутых исследований токсичность выше в группе больных, получавших анти-EGFR-терапию, по сравнению с группой анти-VEGF-лечения: значительное увеличение количества случаев кожных заболеваний (отношение шансов (odds ratio — OR) = 20,35, 95% ДИ 9,82–42,17, $p < 0,01$; $n = 2$), гипомагнемии (OR = 9,35, 95% ДИ 2,52–34,69, $p < 0,01$; $n = 2$) и гипокалиемии (OR = 2,43, 95% ДИ 1,33–4,44, $p < 0,01$; $n = 2$). Напротив, в группе анти-VEGF отмечалось значительное повышение частоты гипертензии (OR = 0,12, 95% ДИ 0,02–0,62, $p = 0,01$; $n = 2$). Никаких существенных различий в частоте усталости, стоматита, обезвоживания, снижения аппетита, тошноты и гипокальциемии между этими двумя группами не выявлено [27, 28, 36].

Для пациентов с *KRAS-WT* уровень ОО на лечение определялся в 5 исследованиях [27–29, 32, 36]. В общей сложности 709 (64%) из 1106 пациентов группы анти-EGFR и 689 (59%) из 1169 пациентов группы анти-VEGF достигли ОО. Значительное повышение уровня ОО отмечалось в группе терапии анти-EGFR (OR = 1,32, 95% ДИ 1,11–1,56, $p < 0,01$; $n = 5$). Кроме того, в трех публикациях были представлены аналогичные данные об улучшении ОО у пациентов с мКРР при условии дикого типа генов подгруппы *RAS* (*RAS-WT*) (OR = 1,55, 95% ДИ 1,21–2,00, $p < 0,01$; $n = 3$) [5–7].

В двух статьях были представлены данные о сравнении анти-EGFR и анти-VEGF-терапии в сочетании с ХТ FOLFIRI для мКРР с *KRAS-WT*, когда болезнь прогрессировала во время ХТ на основе оксалиплатина [34, 35]. Не было существенной разницы в ОВ (HR = 1,17, 95% ДИ 0,88–1,56, $p = 0,29$; $n = 2$) и ВБП (HR = 1,12, 95% ДИ 0,88–1,43, $p = 0,36$; $n = 2$). Однако отмечено значительное улучшение уровня ОО в группе анти-EGFR-терапии, когда

она использовалась в качестве лечения второй линии (OR = 1,91, 95% ДИ 1,16–3,16, $p = 0,01$; $n = 2$).

В исследовании, посвященном оптимальной последовательности терапевтических алгоритмов в лечении больных мКРР, высказано предположение, что анти-EGFR-терапия, следующая за терапией против VEGF во второй линии, может привести к более высокой выживаемости по сравнению со второй линией анти-VEGF, которую применяют после анти-EGFR-лечения [37]. Сообщается о повышенной продукции VEGF у пациентов с резистентностью к анти-EGFR-терапии, в таких случаях целесообразно использование во второй линии лечения анти-VEGF MkAT [38, 39]. Кроме того, обнаружено, что БРВ после анти-EGFR-терапии выше по сравнению с БРВ после анти-VEGF только в некоторых подгруппах — у пациентов с измеряемой опухолью, достигших ОО на комбинацию таргетных препаратов с ХТ [36]. В исследовании CALGB 80405 не выявлено существенной разницы в ОВ между группами анти-EGFR и анти-VEGF. Это может быть объяснено тем, что 73,4% пациентов в первой линии лечения получали ХТ по схеме FOLFOX, что не является лучшим выбором цитотоксического алгоритма в сочетании с анти-EGFR-терапией [40].

Прогноз у пациентов с мКРР плохой, и для большинства таких больных системный терапевтический подход является основным выбором. Тем не менее опухоли некоторых пациентов могут вернуться в резектабельное состояние в результате проведения конверсионной терапии [41]. Поэтому наиболее важным выводом из метаанализа [26] представляется улучшение результатов конверсионной терапии при использовании анти-EGFR и анти-VEGF-лечения, которые могут улучшить результаты метастазэктомии, превратив неоперабельную метастатическую болезнь в резектабельное образование. В четырех исследованиях были представлены данные о такой конверсионной терапии [27, 28, 33, 36]. В общей сложности 183 (17%) из 1080 пациентов подверглись хирургической резекции в группе анти-EGFR-терапии, а после анти-VEGF-лечения — 150 (14%) из 1092 пациентов. Не было существенной разницы в результатах двух типов MkAT терапии (OR = 1,34, 95% ДИ 0,91–1,99, $p = 0,14$; $n = 4$), однако прослеживается тенденция к преимуществу анти-EGFR конверсионной терапии в сравнении с анти-VEGF-лечением. Важными показателями эффективности конверсионной терапии являются частота ОО и раннее уменьшение опухоли [42]. Метаанализ [26] показал значительное повышение уровня ОО в группе анти-EGFR-терапии. Исследование FIRE-3 также продемонстрировало на популяционном уровне, что терапия анти-EGFR улучшала ОО по сравнению с терапией против VEGF [43].

Таким образом, включение *RAS*-тестирования в алгоритм обязательного обследования для всех пациентов с мКРР позволяет идентифицировать потенциально чувствительных к анти-EGFR-терапии.

Исключение из метаанализа пациентов с мутантными генами *RAS* повышало ОВ в когорте больных, получавших анти-EGFR-терапию, по сравнению с терапией против VEGF [26]. Кроме того, в ряде клинических исследований продемонстрировано, что мутации в генах *RAS* в дополнение к мутациям в экзоне 2 гена *KRAS* были отрицательными прогностическими факторами для анти-EGFR-терапии [44, 45]. Также с помощью ретроспективного анализа было показано, что прогнозировать эффективность анти-EGFR терапии для больных мКРП можно на основе обнаружения мутаций в гене *BRAF* [46, 47]. Поэтому важно расширить анализ *RAS* и провести анализ *BRAF* для прогнозирования выживаемости для клинических ситуаций, требующих анти-EGFR-терапии. Объединение данных, полученных в исследованиях FIRE-3, PEAK и CALGB/SWOG 80405, показало, что основная база ХТ для всех пациентов с мКРП *RAS-WT* не продемонстрировала существенных различий в ОВ и БРВ между двумя терапиями — анти-EGFR и анти-VEGF — в сочетании с ХТ алгоритмами FOLFOX или FOLFIRI. В метаанализе [48] сообщалось, что комбинация анти-EGFR-терапии с режимом на основе иринотекана превосходила по эффективности комбинацию с ХТ на основе оксалиплатина. Однако исследование PRIME показало улучшение результатов выживаемости для пациентов с *KRAS-WT* и в тех случаях, когда анти-EGFR агент сочетался с ХТ FOLFOX [49]. Иными словами, проведенные исследования не дали окончательного ответа на вопрос о предпочтительной комбинации цитотоксических и таргетных (анти-EGFR или анти-VEGF) препаратов. Для выяснения их оптимального сочетания необходимы дополнительные исследования [50].

В последние годы немалое внимание уделяется статусу гена *BRAF* при КРП и его прогностическому значению. Мутация в гене *BRAF* — довольно частое событие в опухолях различной локализации. Чаще всего встречается мутация *BRAF V600E* — 90% мутаций в этом гене [51]. Больные с мутацией в гене *BRAF* имеют определенные клинические характеристики, такие как: женский пол, старший возраст, локализация первичной опухоли в правых отделах толстой кишки, муцинозный гистологический тип, низкая степень дифференцировки ЗН, сочетание с гиперметилированием генов и микросателлитной нестабильностью (MSI) опухоли [52]. При раке прямой кишки *BRAF*-мутации встречаются крайне редко [53].

При изучении биологического сходства между первичной опухолью толстой кишки и метастазами ранее отмечено, что в 90–95% случаев прослеживается совпадение мутационного статуса генов *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* первичной опухоли и метастазов в печени [54]. Проведено 3 метаанализа, посвященных изучению прогностической роли мутации в гене *BRAF* при мКРП. Достоверно доказан неблагоприятный прогноз течения заболевания при на-

личии мутации в гене *BRAF* [55–58]. В исследовании PET-ACC-3 выявлено статистически значимое отличие в выживаемости после развития метастазов у больных с мутацией (7,5 мес против 25,2 мес при немутированном *BRAF*) [59]. Проведенный метаанализ 26 исследований подтвердил негативное прогностическое значение наличия мутации в гене *BRAF* при КРП [60]. Существуют противоречивые данные относительно влияния мутационного статуса гена *BRAF* на эффективность таргетной терапии при мКРП. Современные представления о молекулярной биологии КРП предполагают высокую частоту гиперэкспрессии рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) [61], сигнал от которых передается через путь RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-Akt-mTOR, оказывая влияние на многие клеточные процессы, в том числе дифференцировку, пролиферацию и апоптоз. Сигнал передается белковыми молекулами, в число которых входят белки KRAS и NRAS [62]. Сигнал с молекул RAS передается на молекулу BRAF. При возникновении активирующей мутации в гене *BRAF* сигнал будет возникать ниже по сигнальному пути, независимо от ингибирования молекул, расположенных выше [63]. При ретроспективном анализе результатов лечения больных мКРП с *KRAS-WT* выявлено, что эффект от назначения анти-EGFR-терапии проявлялся только в группе больных с диким типом генов *KRAS* и *BRAF* [64]. Есть сообщение, что определение мутационного статуса гена *BRAF* у больных с *KRAS-WT* позволяет выделить группу пациентов, способных потенциально ответить на анти-EGFR-терапию [65, 66]. Однако при ретроспективном анализе исследований CRYSTAL, OPUS и PRIME не был подтвержден факт негативного влияния мутации гена *BRAF* на эффективность анти-EGFR-терапии [65–69]. Для группы больных мКРП с мутацией гена *BRAF* разрабатывались специальные алгоритмы лекарственного лечения. Наилучшие результаты получены при использовании в первой линии режима FOLFOXIRI + анти-VEGF МкАТ. Применение данной схемы позволяет достигнуть медианы продолжительности жизни 24 мес у больных с мутацией гена *BRAF* [70].

В качестве таргетных препаратов для больных с *BRAF*-мутацией изучали ингибитор BRAF (дабрафениб), ингибитор MEK (траметиниб), ингибиторы и МкАТ к EGFR (эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб). Авторы выявили, что изолированное выключение или EGFR, или BRAF, или MEK не приводило к значимому подавлению пролиферации опухолевых клеток. Тогда как совместное ингибирование этих белков ассоциировано с противоопухолевой активностью [66, 71, 72].

Завершен ряд исследований I фазы: с использованием комбинированных режимов ингибирования белков BRAF V600, EGFR и PI3K у пациентов с рефрактерным к лечению мКРП с мутацией в гене *BRAF* [73], сочетания иринотекана с анти-

EGFR МкАТ и ингибитором *BRAF V600* [74]. Результаты исследований обнадеживают. Начаты исследования II фазы: с использованием ингибиторов *BRAF V600* и *MEK* [75] и ингибиторов *BRAF V600* и *EGFR* [76] при КРР с мутацией гена *BRAF*.

В эру иммунотерапии активно изучаются и внедряются в клиническую практику новые МкАТ, которые способны предотвращать инактивацию Т-лимфоцитов при контакте с опухолевыми клетками. Первоначально такие препараты классифицировались как ингибиторы иммунных контрольных точек (checkpoints). Иммунные контрольные точки — это система ингибиторных механизмов, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, модулируют его, ограничивают вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях, а также препятствуют запуску аутоиммунных реакций [77, 78]. Значительный интерес вызывают МкАТ, блокирующие молекулы PD1, экспрессирующиеся на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов [79]. PD1 — рецептор программированной смерти, который может выступать как блокатор иммунного ответа. Рецептор PD1 экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов [79]. Его взаимодействие с лигандом PDL1 на опухолевых клетках и клетках опухолевого микроокружения способствует инактивации антигенспецифических Т-лимфоцитов, увеличению иммуносупрессивного эффекта и подавлению противоопухолевого иммунного ответа [80]. В настоящее время разработка препаратов-блокаторов контрольных точек иммунитета — направление иммунотерапии опухолей, благодаря которому уже получены впечатляющие результаты при лечении некоторых ЗН [81]. Однако первые исследования эффективности МкАТ, блокирующих взаимодействие PD1 и PDL1, не продемонстрировали существенного терапевтического эффекта у больных КРР [82].

Также установлена связь предрасположенности к КРР с дефицитом генерации клеток-эффекторов, обусловленным экспрессией CTLA4 рецепторов. Последние блокируют взаимодействие стимулирующих молекул В7 антигенпрезентирующих клеток с Т-лимфоцитами [83]. Однако исследование человеческого анти-CTLA-4 МкАТ у пациентов с устойчивыми к ХТ формами КРР не дало положительных результатов [84, 85].

В настоящее время выявлен еще один предиктор эффективности иммунотерапевтических препаратов — MSI. Патогенез КРР характеризуется накоплением мутаций в генах, контролирующих рост и дифференцировку эпителиальных клеток, что приводит к генетической нестабильности. Один из механизмов последней — MSI, которая характеризуется нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК, вследствие чего мутации накапливаются со значительно большей скоростью. Феномен MSI отмечается примерно в 15% случаев спорадического КРР и во всех слу-

чаях синдрома Линча [86]. После неудачи с использованием в качестве предиктивного теста уровня экспрессии белков контрольных точек иммунного ответа было высказано предположение, что положительного отклика на блокаду взаимодействия PD1 и PDL1 можно ожидать, по всей вероятности, только в опухолях с MSI [87], что подтверждено в работе [88].

В отличие от MSI-отрицательных КРР, формы с высоким уровнем MSI демонстрируют активное иммунное микроокружение, инфильтрированное цитотоксическими (CD8⁺) Т-лимфоцитами и активированными клетками Th1, которые продуцируют интерферон γ и Th1 транскрипционный фактор TBET. Это, вероятно, связано с наличием многочисленных неоантигенов (мутированных белков) в результате гипермутированного состояния опухолевых клеток [89–92]. Несмотря на такое «враждебное» микроокружение, опухолевые клетки с высоким уровнем MSI не устраняются иммунной системой (из-за специфических эффектов ингибирующих молекул как опухолевых клеток, так и лимфоцитов, включая PD1, PDL1, CTLA-4, LAG-3 (ген активации лимфоцитов 3) и IDO (ген индоламина-2,3-диоксигеназы)) [90, 93, 94]. Эти данные указывают, что пациенты с мКРР с высоким уровнем MSI являются хорошими кандидатами для иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, как недавно показано в небольшом клиническом исследовании II фазы. Иммунозависимый ОО и уровень ВБП составили 40 и 78% соответственно для метастатического/рефрактерного КРР с MSI, в отличие от микросателлитно-стабильных форм (0 и 11% соответственно) [95]. В связи с этим Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило анти-PD1 МкАТ (пембролизумаб) для лечения метастатического/рефрактерного микросателлитно-нестабильного КРР. Дополнительные исследования и клинические испытания с участием большего количества пациентов должны определить оптимальные прогностические биомаркеры, а также терапевтические преимущества рассмотренных выше препаратов для пациентов с микросателлитно-нестабильным КРР [96].

Вышеизложенное может быть суммировано в виде следующих практических выводов.

1. Современные представления о молекулярных механизмах патогенеза мКРР позволяют выявлять дополнительные прогностические маркеры для оптимизации планов лечения. К таким маркерам относятся мутации генов *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) и *BRAF*, высокий уровень экспрессии VEGF и MSI.

2. Некоторые из указанных маркеров имеют предиктивное значение и позволяют прогнозировать потенциальную чувствительность к различным таргетным агентам. В частности, дикий тип генов *KRAS* и *NRAS* — предиктор чувствительности к анти-EGFR-терапии. MSI — предиктор чувстви-

тельности к препаратам-ингибиторам контрольных точек иммунного ответа.

3. Исследования по определению предиктивной роли мутаций *BRAF* при мКРП (чаще отмечается при поражении правых отделов ободочной кишки) и потенциальной активности таргетных препаратов, разработанных для других опухолей с мутацией *BRAF*, пока не завершены.

4. Уровень VEGF не является предиктором чувствительности к антиангиогенной терапии, но прогностическое его значение важно.

5. Результаты использования любых сочетаний терапевтических агентов у больных мКРП с первичной опухолью, расположенной в восходящем отделе толстой кишки, хуже, чем в клинических случаях с локализацией первичной опухоли в нисходящих отделах толстого кишечника. Если первичная опухоль расположена в восходящем отделе, пациенты с мКРП с наличием мутации в гене *BRAF* нуждаются в интенсификации цитотоксической терапии, возможно — в сочетании с антиангиогенным лечением (режим FOLFIRINOX). Наличие *KRAS* и *NRAS* дикого типа указывает на целесообразность анти-EGFR-терапии вне зависимости от расположения первичной опухоли; однако, если последняя расположена в восходящем отделе, на результаты лечения влияет весь комплекс прогностических факторов. Большие надежды при локализации первичной опухоли в восходящем отделе (при наличии в биологическом материале MSI) возлагают на применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

6. Учитывая высокую частоту метастазирования КРП в печень, отдельной темой в исследованиях лечебных алгоритмов этой категории пациентов является оптимальная последовательность лекарственного и хирургического воздействия, а также поиск прогностических факторов, которые позволили бы выделить группу больных с потенциально высокими показателями ОВ и БРВ.

7. Таким образом, пополнение современной базы данных о природе опухолевого роста дает возможность персонализировать лекарственное лечение пациентов с мКРП и извлекать максимальные преимущества для больных как из давно известных лекарственных препаратов, так и из современных биотехнологических средств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; **65** (2): 87–108.
2. Van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, *et al.* Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Met* 2015; **32**: 457–65. 10.1007/s10585–015–9719–0.
3. Glimelius B, Cavalli-Bjorkman N. Metastatic colorectal cancer: current treatment and future options for improved survival. Medical approach — present status. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47** (3): 296–314.
4. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, *et al.* Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2010; **97**: 1110–18. 10.1002/bjs.7032.
5. Andres A, Mentha G, Adam R, *et al.* Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases. *Br J Surg* 2015; **102**: 691–9. 10.1002/bjs.9783.
6. de Baere T, Aupérin A, Deschamps F, *et al.* Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015; **26**: 987–91. 10.1093/annonc/mdv037.
7. Klint Å, Engholm G, Storm HH, *et al.* Trends in survival of patients diagnosed with cancer of the digestive organs in the Nordic countries 1964–2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010; **49**: 578–607. 10.3109/02841861003739330.
8. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited—the role of tumor–stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer* 2011; **128**: 2527–35. 10.1002/ijc.26031.
9. Fidler I. The pathogenesis of cancer metastasis: the ‘seed and soil’ hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; **3**: 453–8.
10. Sleeman JP, Nazarenko I, Thiele W. Do all roads lead to Rome? Routes to metastasis development. *Int J Cancer* 2011; **128**: 2511–26. 10.1002/ijc.26027.
11. Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA, *et al.* The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets. *Cancer Treat Rev* 2014; **40**: 558–66. 10.1016/j.ctrv.2013.10.001.
12. Hess KR, *et al.* Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006; **106**: 1624–33. 10.1002/cncr.21778.
13. Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2008; **132**: 931–9. 10.1043/1543–2165132 [931: mpocrf] 2.0.co; 2.
14. Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F, *et al.* The landscape of metastatic progression patterns across major human cancers. *Oncotarget* 2015; **6**: 570–83.
15. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific Reports* 2016; **6**: article number: 29765, doi:10.1038/srep29765.
16. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, *et al.* Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell’Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; **23** (22): 4866–75.
17. Poston GJ, Figueras J, Giuliante F, *et al.* Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26** (29): 4828–33.
18. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **350** (23): 2335–42.
19. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; **360** (14): 1408–17.
20. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang 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; **29** (15): 2011–9.
21. Amado RG, Wolf M, Peeters M, *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26** (10): 1626–34.
22. Kaczirek K, Ciuleanu TE, Vrbanc D, *et al.* FOLFOX4 plus cetuximab for patients with previously untreated metastatic colorectal cancer according to tumor RAS and BRAF mutation status: updated analysis of the CECOG/CORE 1.2.002 study. *Clin Colorectal Cancer* 2015; **14** (2): 91–8.
23. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, *et al.* Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; **369** (11): 1023–34.
24. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, *et al.* Randomized, Phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leu-

covorin, 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; **28** (31): 4697–705.

25. **Khattak MA, Martin H, Davidson A, et al.** Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015; **14** (2): 81–90.

26. **Hongchi Wang, Bin Ma, Peng Gao, et al.** Efficacy and safety of anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic colorectal cancer in first-line and second-line therapies: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016; **9**: 5405–16.

27. **Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al.** FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; **15** (10): 1065–75.

28. **Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al.** PEAK: a randomized, multicenter Phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; **32** (21): 2240–7.

29. **Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H, et al.** CALGB/SWOG80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC) *J Clin Oncol* 2014; **32** (5s) Suppl; abstract LBA3.

30. **Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al.** CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *J Clin Oncol* 2014; **32** (Suppl); abstract LBA3.

31. **Calson RH.** Metastatic colorectal cancer: antibody regimens found equivalent. *Oncol Times* 2014; **36** (13): 28–9.

32. **Stremitzer S, Stift J, Singh J, et al.** Histological response, pattern of tumor destruction and clinical outcome after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab or cetuximab in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2015; **41** (7): 868–74.

33. **Venook A, Niedzwiecki D, Lenz H, et al.** LBA10CALGB/SWOG 80405: analysis of patients undergoing surgery as part of treatment strategy. *Ann Oncol* 2014; **25** (Suppl 4): mdu438.8.

34. **Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al.** SPIRITT: a randomized, multicenter, Phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; **14** (2): 72–80.

35. **Heinemann V, Niedzwiecki D, Rachel V, et al.** Outcomes for FOLFIRI plus bevacizumab (BEV) or cetuximab (CET) in patients previously treated with oxaliplatin-based adjuvant therapy: a combined analysis of data from FIRE-3 and CALGB 80405. *J Clin Oncol* 2015; **33** (suppl; abstract 3585).

36. **Yang YH, Lin JK, Chen WS, et al.** Comparison of cetuximab to bevacizumab as the first-line bio-chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: superior progression-free survival is restricted to patients with measurable tumors and objective tumor response — a retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; **140** (11): 1927–36.

37. **Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, et al.** Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: First-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors

in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; **33** (32): 3718–26.

38. **Ciardello F, Bianco R, Caputo R, et al.** Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (2): 784–93.

39. **Vilorio-Petit A, Crombet T, Jothy S, et al.** Acquired resistance to the antitumor effect of epidermal growth factor receptor-blocking antibodies *in vivo*: a role for altered tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2001; **61** (13): 5090–101.

40. **Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al.** Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; **377** (9783): 2103–14.

41. **Glimelius B, Cavalli-Bjorkman N.** Metastatic colorectal cancer: current treatment and future options for improved survival. Medical approach — present status. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47** (3): 296–314.

42. **Feng QY, Wei Y, Chen JW, et al.** Anti-EGFR and anti-VEGF agents: important targeted therapies of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014; **20** (15): 4263–75.

43. **Stintzing S, Modest DP, von Weikersthal LF, et al.** LBA11-independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. *Ann Oncol* 2014; **25** (Suppl 4): mdu438.439.

44. **Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, et al.** Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 5s (suppl; abstract 3505).

45. **Ciardello F, Lenz H, Kohne CH, et al.** Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 5s (suppl; abstract 3506).

46. **Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al.** Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27** (35): 5924–30.

47. **Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al.** KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; **101** (4): 715–21.

48. **Chan D, Pavlakis N, Price TJ, et al.** Impact of chemotherapy partner on efficacy of targeted therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 5s (suppl; abstract 3552).

49. **Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al.** Final results from PRIME: randomized Phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; **25** (7): 1346–55.

50. **Fakhri MG.** Metastatic colorectal cancer: current state and future directions. *J Clin Oncol* 2015; **33** (16): 1809–24.

51. **Roskoski RJr.** RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; **399** (3): 313–7.

52. **Zlobec I, Bihl MP, 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.

53. **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.

54. **Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al.** Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26** (25): 4217–9.
55. **Yuan ZX, Wang XY, Qin QY, 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.
56. **Mao C, Liao RY, Qiu LX, 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.
57. **Xu Q, Xu AT, Zhu MM, 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.
58. **Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, et al.** Cetuximab with chemotherapy (CT) as firstline 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).
59. **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).
60. **Safaei Ardekani G, Jafarnejad SM, 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.
61. **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.
62. **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.
63. **Niault TS, Baccarini M.** Targets of Raf in tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2010; **31** (7): 1165–74.
64. **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.
65. **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.
66. **Fedyanin MJ, Tryakin AA, Tyulandin SA.** Perspectives of treatment of patients with colon cancer with a mutation in the BRAF gene. *Oncol Coloproctol* 2014; (3): 9–16 (in Russian).
67. **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.
68. **Seymour MT, Brown SR, 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.
69. **Tol J, Dijkstra JR, 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.
70. **Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al.** FOLFOXIRI plus bevacizumab as firstline treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014; **50** (1): 57–63.
71. **Liu L, Shi H, Bleam MR, 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).
72. **Bendell JC, Atreya CE, 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).
73. **Geel RV, Elez E, Bendell JC, et al.** Phase I study of the selective BRAFV600 inhibitor encorafenib (LGX818) combined with cetuximab and with or without the a-specific PI3K inhibitor BYL719 in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 5s (suppl; abstr 3514).
74. **Hong DS, Morris VK, 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).
75. **Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, 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).
76. **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).
77. **Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al.** Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999; **11** (2): 141–51. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80089-8.
78. **Bogolyubova AV, Efimov GA, Drutskaya MS, Nedospasov SA.** Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. *Med Immunol (Russia)* 2015; **17** (5): 395–406. doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-395406 (in Russian).
79. **Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al.** Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; **8** (8): 793–800. doi: 10.1038/nm730.
80. **Quezada SA, Peggs KS.** Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer* 2013; **108** (8): 1560–5. doi: 10.1038/bjc.2013.117.
81. **Klyuchagina Ju, Sokolov ZA, Baryshnikov AI.** The role of the PD1 receptor and its PDL1 and PDL2 ligands in tumor immunotherapy. *Oncopediatrics* 2017; **4** (1): 50–5 (in Russian).
82. **Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al.** Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; **366** (26): 2455–65 (<https://doi.org/10.1056/nejmoa1200694>).
83. **Ge J, Zhu L, Zhou J, et al.** Association between co-inhibitory molecule gene tagging single nucleotide polymorphisms and the risk of colorectal cancer in Chinese. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; **141** (9): 1533–44 (<https://doi.org/10.1007/s00432-015-1915-4>).
84. **Kit OI, Kirichenko EY, Novikova IA, et al.** Colorectal cancer immunotherapy: current state and prospects (review). *Sovremennye Tehnologii v Medicin* 2017; **9** (3): 138–50 (<https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.18>).
85. **Chung KY, Gore I, Fong L, et al.** Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28** (21): 3485–90 (<https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.3994>).
86. **Fedyanin MY, Tryakin AA, Tyulandin SA.** Role of microsatellite instability in colon cancer. *Colorectal Oncol* 2012; (3): 19–25. DOI:10.17650/2220-3478-2012-0-3-19-25 (in Russian).
87. **Droeser RA, Hirt C, Viehl CT, et al.** Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013; **49** (9): 2233–42 (<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.015>).

88. Le DT, Uram JN, Wang H, *et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; **372** (26): 2509–20 (<https://doi.org/10.1056/nejmoa1500596>).

89. Chung KY, Gore I, Fong L, *et al.* Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28** (21): 3485–90 (<https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.3994>).

90. Karran P. Mechanisms of tolerance to DNA damaging therapeutic drugs. *Carcinogenesis* 2001; **22** (12): 1931–7.

91. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, *et al.* The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015; **5** (1): 43–51. doi:10.1158/2159-8290.cd-14-0863.

92. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; **366** (26): 2443–54. doi:10.1056/NEJMoa1200690.

93. Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol* 2015; **89** (6): 899–921. doi:10.1007/s00204-015-1474-0.

94. Gatalica Z, Vijayvergia N, Vranic S, *et al.* Therapeutic biomarker differences between MSI-H and MSS colorectal cancers. *J Clin Oncol* 2015; **33** (suppl; abstr 3597).

95. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, *et al.* (2014) Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2014; **23** (12): 2965–70. doi:10.1158/1055-9965.epi-14-0654.

96. Le DT, Uram JN, Wang H, *et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; **372** (26): 2509–20. doi:10.1056/NEJMoa1500596.

97. Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, *et al.* High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Familial Cancer* 2016; **15**: 405 (<https://doi.org/10.1007/s10689-016-9884-6>).

EVOLUTION OF VIEWS ON THE PALLIATIVE TREATMENT OF METASTASING FORMS OF COLORECTAL CANCER IN THE ERA OF TARGET THERAPY

O. V. Ponomarova

Summary. *The data of studies and clinical trials of the effectiveness of combining modern chemotherapeutic regimens (FOLFOX, FOLFIRI) with targeted drugs in the first and second line of treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) were analyzed. Additional mutations for RAS (KRAS, NRAS) and BRAF gene mutations, high VEGF expression and microsatel-*

lite instability (MSI) are additional predictive markers for optimization of treatment plans. Some of the markers also have a predictive value. The wild type of KRAS and NRAS genes (RAS-WT) is a predictor of sensitivity to anti-EGFR therapy. MSI — a predictor of sensitivity to drugs-inhibitors of immune response checkpoints. Studies of the predictive role of BRAF mutations in mCRC and the potential activity of targeted drugs developed for other tumors with a mutation of BRAF have not yet been completed. The level of VEGF is not a predictor of sensitivity to anti-angiogenic therapy, but its prognostic significance is important. The results of using any combination of therapeutic agents for mCRC patients with a primary tumor located in the ascending colon are worse than for clinical cases with the location of the primary tumor in the descending sections. Inclusion of anti-EGFR therapy in patients with mCRC RAS-WT significantly increased the response rates to treatment and overall survival at an acceptable level of toxicity. The most important effect of the inclusion of anti-EGFR and anti-VEGF drugs is an improvement in the results of conversion therapy: surgical resection of metastases became possible, respectively, in 17 and 14% of mCRC patients. Thus, addition to the modern database about nature of tumor growth gave an opportunity to personalize medicinal treatment of patients with mCRC and extract maximal advantages for patients both from the medicinal preparations known a long ago and from modern biotechnological facilities.

Key Words: colorectal cancer, metastases, palliative treatment, mutation, RAS, BRAF, microsatellite instability, VEGF, immune response checkpoints, mAb, target inhibitors.

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной
патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: pola.pola59@gmail.com

Получено: 08.12.2017