

Возможности терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией в гене *BRAF V600E*. Клинические наблюдения

Е.М. Полянская^{✉1}, М.Ю. Федянин¹⁻³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Мутация в гене *BRAF V600E* при метастатическом колоректальном раке (КРР) встречается в 5–10% случаев и является значимой проблемой в силу агрессивного течения и крайне неблагоприятного прогноза. В последние годы появляются новые варианты лечения для *BRAF*-мутированного КРР, например комбинации ингибиторов *BRAF*, анти-*EGFR*-антител, с опциональным добавлением ингибиторов *MEK*, а также обсуждается вопрос о возможности проведения локальных методов лечения. В статье описываются 2 клинических наблюдения длительного лечения пациентов с данным молекулярным подтипом. Цель работы: оценить эффективность тройной таргетной терапии при *BRAF*-мутированном метастатическом КРР. На клинических примерах обсуждаются возможные опции лечения, в том числе оптимальный выбор 1-й линии химиотерапии, возможность проведения операций по поводу метастатического поражения, особенности 2-й линии химиотерапии, а именно: наш опыт применения комбинации энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба в рамках исследования BEACON.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, мутация *BRAF V600E*, 2-я линия терапии, ингибиторы *BRAF*, энкорафениб, цетуксимаб, BEACON

Для цитирования: Полянская Е.М., Федянин М.Ю. Возможности терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией в гене *BRAF V600E*. Клинические наблюдения. Современная Онкология. 2023;25(1):123–127. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202012

© 000 «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

The possibilities of therapy of patients with metastatic colorectal cancer with *BRAF V600E* mutation. Clinical cases

Elizaveta M. Polyanskaya^{✉1}, Mikhail Iu. Fedyanin¹⁻³

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

³Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Abstract

Mutation in the *BRAF V600E* gene in metastatic colorectal cancer (CRC) occurs in 5–10% of cases and is a significant problem due to the aggressive course and extremely unfavorable prognosis. In recent years, new treatment options for *BRAF* mutated CRC have been emerging, for example, combinations of *BRAF* inhibitors, anti-*EGFR* antibodies with optional addition of *MEK* inhibitors. The possibility of local treatment methods is also being discussed. Objective: to evaluate the effectiveness of triple targeted therapy in *BRAF*-mutated metastatic colorectal cancer. On the example of 2 clinical cases of long-term treatment of patients with this molecular subtype, possible treatment options are discussed.

Keywords: metastatic colorectal cancer, *BRAF V600E* mutation, second-line therapy, *BRAF* inhibitors, encorafenib, cetuximab, BEACON

For citation: Polyanskaya EM, Fedyanin MIu. The possibilities of therapy of patients with metastatic colorectal cancer with *BRAF V600E* mutation. Clinical cases. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):123–127. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202012

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Полянская Елизавета Максимовна – врач-онколог отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического №2) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lazimira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7193-1169

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического №2) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», науч. консультант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

✉ Elizaveta M. Polyanskaya – Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lazimira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7193-1169

Mikhail Iu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Введение

По данным GLOBOCAN за 2020 г., колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место по заболеваемости и 2-е – по смертности от злокачественных новообразований [1]. В среднем у 20% пациентов опухоль выявляется на IV стадии [2]. В настоящее время в стандарт молекулярно-генетической диагностики метастатического колоректального рака (КРР) входит анализ генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, микросателлитной нестабильности, *Her-2/neu* и транслокации *NTRK*. По российским данным, частота встречаемости мутации гена *BRAF* при КРР составляет 5%. Метастатический КРР с мутациями в гене *BRAF V600E* является значимой проблемой в силу агрессивного течения и крайне неблагоприятного прогноза данного молекулярного подтипа [3]. Медиана общей выживаемости (ОВ) с момента начала 1-й линии терапии находится в диапазоне от 6 до 11,7 мес [4, 5]. В последние годы появляются новые варианты лечения для *BRAF*-мутированного КРР, например комбинации ингибиторов *BRAF*, анти-EGFR-антител, с опциональным добавлением ингибиторов MEK [6], а также обсуждается вопрос о возможности использования локальных методов лечения. Нами представлено 2 клинических случая длительного лечения больных с данным молекулярным подтипом, на примере которых обсуждаются возможные опции лечения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентке 61 год, в июле 2017 г. по поводу метастатического рака слепой кишки проведены правосторонняя гемиколэктомия, резекция большого сальника, удаление метастазов по брюшине pT4aN2bM1b стадии IVb. Гистологически выявлена низкодифференцированная аденокарцинома, при молекулярно-генетическом исследовании обнаружена активирующая мутация в гене *BRAF* типа V600E, дикий тип генов *RAS*, *MSS*. ECOG 0, раковый эмбриональный антиген (РЭА) 3,3 нг/мл. У пациентки отсутствовал семейный анамнез онкологических заболеваний, из сопутствующих заболеваний – ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь 2-й степени, III стадии, риск 3. С августа по октябрь 2017 г. проведено 4 курса химиотерапии 1-й линии по схеме FOLFOX. В октябре 2017 г. по данным компьютерной томографии (КТ) выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастаза в правом надпочечнике 2,5×1,9 см, рост метастазов по брюшине, в связи с чем пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». В 2017 г. в рамках исследования BEACON пациентка рандомизирована в группу с терапией по схеме энкорафениб (*BRAF*-ингибитор), биниметиниб (MEK-ингибитор), цетуксимаб (анти-EGFR-антитело). С декабря 2017 по август 2018 г. пациентке проведено 10 курсов лечения, которое переносила с явлениями кожной сыпи 1-й степени, диареей 3-й степени. Максимальный достигнутый ответ – стабилизация. В сентябре 2018 г. выявлено клиническое прогрессирование в виде появления болевого синдрома 2-й степени в правом подреберье, по данным КТ – появление новых очагов в средостении, печени. Продолжительность терапии 2-й линии составила 9,5 мес. В качестве 3-й линии терапии с октября 2018 по январь 2019 г. проведено 6 курсов лечения по схеме FOLFIRI с афлиберцептом. После этого зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде рецидивирующих эпизодов кишечной непроходимости на фоне канцероматоза брюшины. В мае 2019 г. пациентка умерла от прогрессирующего заболевания. Суммарная продолжительность жизни с даты начала 1-й линии химиотерапии составила 21 мес.

Клиническое наблюдение 2

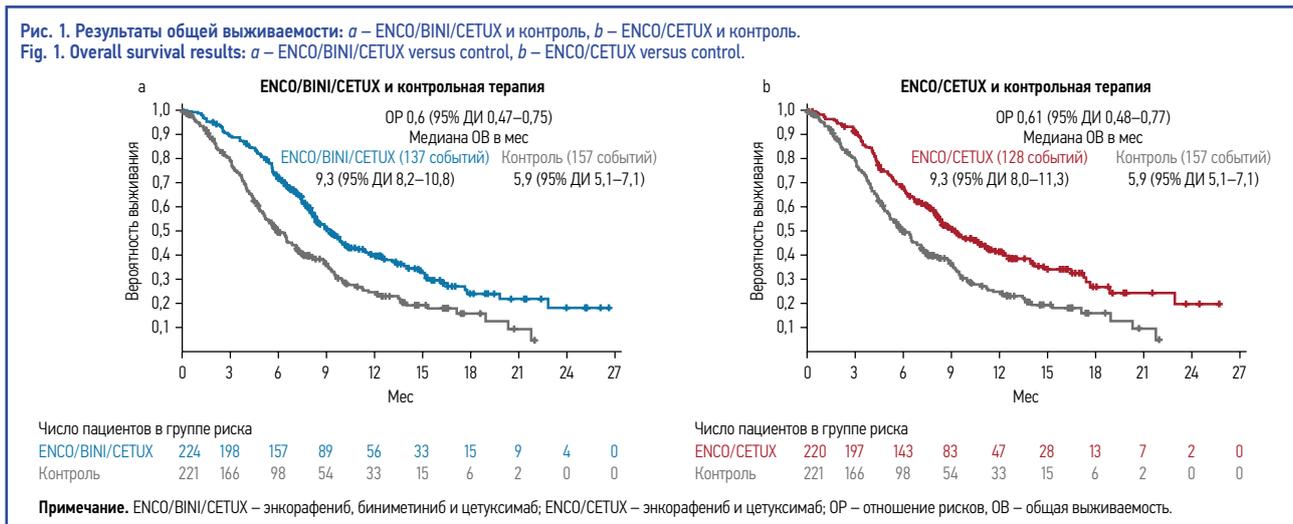
Пациенту 65 лет в апреле 2017 г. по поводу рака прямой кишки с метастазами в легких выполнена передняя резекция прямой кишки T2N1M1a ст IVA. При гистологическом исследовании выявлена высокодифференцированная аденокарцинома. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация в гене *BRAF V600E*, дикий тип генов *RAS*, *MSS*. Семейный анамнез пациента не отя-

гощен, из сопутствующих заболеваний – артериальная гипертензия 1-й степени. ECOG 0, РЭА<5. С мая 2017 по сентябрь 2017 г. проведено 8 курсов химиотерапии 1-й линии по схеме FOLFOX. В сентябре 2017 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров метастазов в легких в SII правого легкого – 3,7×3,7 см, SII левого легкого – 1,8×1,6 см, появление нового метастаза в левом легком (SVI – 3 мм – по позитронно-эмиссионной томографии – ПЭТ). Пациент также включен в клиническое исследование BEACON, в рамках которого с ноября 2017 по июнь 2018 г. проведено 7 курсов 2-й линии терапии комбинацией энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба. Лечение переносил с явлениями кожной сыпи 2-й степени, зафиксирована отслойка нейроэпителия в центральной зоне сетчатки 1-й степени (связано с приемом биниметиниба). В июне 2018 г. по КТ зарегистрирован частичный ответ в виде уменьшения очагов на 50% (SII правого легкого – 1,7×1,3 см, SII левого легкого – 1×0,9 см), однако в связи с появлением и ростом забрюшинных лимфоузлов пациент выведен из клинического исследования. При проведении ПЭТ/КТ в июне 2018 г. наличия метаболически активной опухоли в забрюшинных лимфоузлах не подтвердилось. Учитывая частичную регрессию по данным КТ на фоне проводимого лечения, удовлетворительный соматический статус пациента (ECOG 0), невозможность продолжения эффективной терапии в рамках клинического исследования, в июле 2018 г. выполнены последовательно две торакоскопические сегментэктомии – SII правого легкого, SII левого легкого. Гистологически: в крае резекции элементов опухоли не выявлено, узел в легком имеет строение аденокарциномы кишечного типа с картиной лечебного патоморфоза 2-й степени. Однако при первом контрольном обследовании по данным ПЭТ/КТ от сентября 2018 г. выявлено прогрессирование в виде появления новых метастазов в легких: в SVI – 1,5×1,25 см и в SIII – 1,05×0,9 см. С сентября по декабрь 2018 г. проведено 6 курсов химиотерапии 3-й линии по схеме FOLFIRI, параллельно со стереотаксической лучевой терапией на очаги SVI левого легкого и SIII правого легкого (разовая очаговая доза – 20 Гр, суммарная очаговая доза – СОД – 60 Гр). В декабре 2018 г. при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга (ГМ) в связи с явлениями жалоб на шаткость походки выявлен метастаз в правой гемисфере мозжечка. Во ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» в декабре 2018 г. выполнено удаление метастаза из правой гемисферы мозжечка (гистологически метастаз аденокарциномы кишечного типа с признаками лечебного патоморфоза 3-й степени, обнаружена мутация V600E в гене *BRAF*). В январе 2019 г. проведена лучевая терапия на ложе удаленного метастаза СОД 27 Гр. С февраля 2019 по декабрь 2019 г. проведено еще 24 курса химиотерапии 4-й линии по схеме FOLFIRI и афлиберцепт параллельно с проведением стереотаксической лучевой терапии на область растущего метастаза в SVI левого легкого (разовая очаговая доза – 20 Гр, СОД – 60 Гр). Максимальный ответ – стабилизация. В декабре 2019 г. возобновились головные боли, появилась шаткость походки. По данным ПЭТ/КТ всего тела в декабре 2019 г. – без признаков прогрессирования заболевания, по КТ выявлены новые метастазы в ГМ. В январе 2020 г. выполнено удаление метастазов из правой гемисферы мозжечка и правой затылочной доли ГМ. Планировалось проведение лучевой терапии на оставшиеся очаги в ГМ, однако в феврале 2020 г. выявлено прогрессирование по оболочкам спинного мозга. Проведена лучевая терапия на очаги в спинном мозге. С мая 2020 г. произведены попытки реинтродукции *BRAF*- и MEK-ингибиторов – без эффекта. В конце мая 2020 г. пациент умер от прогрессирующего заболевания. Суммарная продолжительность жизни с момента начала 1-й линии лечения составила 37 мес.

Обсуждение

По данным США, мутация в гене *BRAF V600E* чаще встречается при правосторонней локализации опухоли в толстой

Рис. 1. Результаты общей выживаемости: а – ENCO/BINI/CETUX и контроль, б – ENCO/CETUX и контроль.
 Fig. 1. Overall survival results: a – ENCO/BINI/CETUX versus control, b – ENCO/CETUX versus control.



кишке и казуистически редко встречается в прямой кишке [7, 8]. По собственным данным, правая половина толстой кишки также находится на 1-м месте по частоте встречаемости при BRAF-ассоциированном КРР (60%), однако прямая кишка располагается на 2-м месте (21,4%) [3]. Высокий показатель встречаемости в прямой кишке также наблюдается в азиатской популяции [9], в Бразилии и Мексике [10].

В качестве стандарта 1-й линии терапии при наличии у пациента BRAF-мутации принципиально использование дуплетного режима (FOLFOX, FOLFIRI) с бевацизумабом, учитывая, что добавление антиангиогенной терапии улучшает показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОБ, по данным собственного метаанализа, при этом интенсификация режима лечения до комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом не приводит к значимому улучшению ОБ [11]. Сходные данные получены в ретроспективном исследовании BRACELET, где при анализе пациентов, получавших стандартную или интенсивную химиотерапию 1-й линии, которая включала антиангиогенную терапию при медиане наблюдения 24,0 мес, не отмечено статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования (медиана – 9,7 мес триплета против 7,8 мес дублета, относительный риск – ОР 0,89, p=0,49) и ОБ (медиана – 18,7 мес против 18,3 мес, ОР 0,87, p=0,52) [12].

BRAF-мутация является негативным предикторным фактором эффективности анти-EGFR-антител [13, 14], однако их целесообразно использовать в комбинации со специфической анти-BRAF терапией.

Для проведения 2-й линии терапии оба наших пациента рандомизированы в группу тройной таргетной блокады в рамках исследования BEACON. Согласно дизайну исследования во 2 или 3-й линии терапии метастатического КРР с мутацией в гене BRAF сравнивались три рукава: первый – комбинация энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба, второй – комбинация энкорафениба и цетуксимаба, третий – комбинация иринотекана или режима FOLFIRI с цетуксимабом в качестве контрольной группы. По результатам исследования, и тройная, и двойная таргетные комбинации превосходили контрольную группу как по частоте объективных ответов (26,8 и 19,5% соответственно против 1,8% в контрольной группе), так и по медиане продолжительности жизни (9,3 мес против 5,9 мес в контрольной группе); рис. 1. Применение тройной таргетной блокады привело к снижению риска смерти на 40% (ОР 0,6; 95% доверительный интервал – ДИ 0,47–0,75; p<0,0001), а применение комбинации энкорафениб + цетуксимаб снизило риск смерти на 39% по сравнению с контрольной группой (ОР 0,61; 95% ДИ 0,48–0,77). При этом ВБП и ОБ достоверно не различались в группах с двойными и тройными режимами таргетной терапии (ОР 0,95; 95% ДИ 0,74–1,21). Однако в первой группе частота токсичности 3-й степени оказалась выше (65,8 и 57,4%) [15].

На основании этих данных в начале 2020 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило двойную комбинацию анти-EGFR-антител и энкорафениба у пациентов с КРР с мутацией в гене BRAF во 2-й или последующих линиях терапии.

В нашей клинической ситуации первой пациентке проводилась таргетная терапия во 2-й линии с длительностью контроля заболевания в течение 9,5 мес, у 2-го пациента контроль болезни составил 6,5 мес, с частичным эффектом, что наглядно иллюстрирует результаты исследования BEACON. Также в японском исследовании Japiccti-205146 (n=81), опубликованном на ASCO 2022, в рамках программы расширенного доступа пациенты получали тройную таргетную терапию энкорафенибом, биниметинибом и цетуксимабом. При сопоставимой с результатами BEACON эффективности показана приемлемая токсичность: нежелательные явления 3-й степени наблюдались в 17% случаев, но у 1 пациента зарегистрирована смерть, связанная с лечением [16].

В последующих анализах исследования BEACON характер 1-й линии химиотерапии не влиял на эффективность таргетной терапии, однако наибольший выигрыш наблюдался среди пациентов, которые ранее получали бевацизумаб в течение как минимум 4 мес [17]. Еще в одной работе подтверждена эффективность комбинации анти-BRAF и анти-EGFR у пациентов с КРР с мутацией в гене BRAF, ранее получавших анти-EGFR терапию. При этом результаты оказались очень близки исследованию BEACON – медиана ВБП составила 4,6 мес, а медиана ОБ – 7,2 мес [18].

В последнее время появляется все больше новых исследований, посвященных таргетной терапии при BRAF-мутированном КРР. По данным исследования ANCHOR-2 по использованию комбинации энкорафениба, биниметиниба и цетуксимаба в 1-й линии терапии, высокая частота контроля болезни не транслировалась в увеличение ОБ при косвенном сравнении с химиотерапией и бевацизумабом [19].

На вопрос о возможности проведения таргетной терапии в 1-й линии должно ответить исследование BREAKWATER, инициированное на основании исследования ANCHOR, в котором сравниваются сочетание химиотерапии с двойной таргетной блокадой и стандартная химиотерапия. В III фазе планируется сравнение FOLFOX + энкорафениб + цетуксимаб и mFOLFOX6/FOLFOXIRI/CAPOX ± бевацизумаб [20]. В настоящее время проводится I/II фаза исследования по сравнению энкорафениба, цетуксимаба и ниволама у пациентов с микросателлитно стабильным метастатическим КРР с мутацией BRAF V600E [21].

Отдельно хотелось бы остановиться на вопросе возможности проведения метастазэктомий при BRAF-мутирован-

ном КРР. Ученые сходятся во мнении, что проведение такого лечения возможно, но только для хорошо отобранной группы больных. По данным исследования, проведенного в нашем центре, при анализе данных пациентов после проведения метастазэктомии медиана ОБ при мутации в гене *BRAF* составила 26 мес, в то время как для пациентов с диким типом генов *RAS* и *BRAF* медиана ОБ не достигнута [22]. В исследовании Finnish RAXO (289 лиц с диким типом, 88 с мутацией в гене *BRAF*) медиана ОБ также статистически значимо ниже в группе с мутацией в гене *BRAF* – 30 мес против 89 мес (ОР 3,11; 95% ДИ 1,49–6,49) [23]. А по данным, опубликованным ASCO GI 2022, при анализе безрецидивной выживаемости и ОБ пациентов с КРР после проведения метастазэктомии в печени не обнаружено существенных различий в ВБП в зависимости от мутационного статуса гена *BRAF* V600E [24].

В нашем втором клиническом наблюдении, несмотря на частичный ответ и благоприятные факторы, проведение метастазэктомии очагов в легких не позволило добиться контроля заболевания, прогрессирование зафиксировано на первом контроле.

Продолжительность жизни обоих пациентов с момента начала 1-й линии оказалась выше, чем репортируемая по мировым данным [4, 5]. При анализе прогностических факторов при мутации в гене *BRAF* V600E на основании данных из исследования BEACON в группе больных с ECOG 0 и нормальным уровнем РЭА медиана ОБ не достигнута, что иллюстрируется на примере наших клинических наблюдений (21 и 37 мес, EGOG0, РЭА N). При наличии одного из неблагоприятных факторов медиана составила 13,5 мес, при двух – 5,6 мес [25].

Заключение

Учитывая агрессивное течение болезни и быстрое прогрессирование на фоне терапии, у пациентов с КРР с мутацией в гене *BRAF* V600E важно соблюдение оптимальной

последовательности лечения. Ключевым моментом является своевременное назначение анти-VEGF и специфической комбинированной анти-*BRAF* терапии. Мутация в гене *BRAF* не является противопоказанием для проведения метастазэктомии, однако это возможная опция для хорошо отобранной группы пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Ferlay J. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–24. DOI:10.3322/caac.21660
- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016;6(1):29765. DOI:10.1038/srep29765
- Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.М., Демидова И.А., и др. Колоректальный рак с мутацией в гене *BRAF* в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2021;(4S):52–63 [Fedyanin MYu, Ehsnukaeva KM, Demidova IA, et al. Incidence and prognostic factors in patents (pts) with mutant *BRAF* (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Medical Council*. 2021;(4S):52–63 (in Russian)].
- Chu JE, Johnson B, Morris VK, et al. Population-based screening for *BRAF* V600E in metastatic colorectal cancer (mCRC) to reveal true prognosis. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):3579. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3579
- Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and *BRAF*-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1746–53. DOI:10.1093/annonc/mdw261
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632–43. DOI:10.1056/NEJMoa1908075
- Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(5):1062–72. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2484
- Огнерубов Н.А., Ежова Е.Н. Соматические мутации при колоректальном раке: опыт региона. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):291–6 [Ognerubov NA, Ezhova EN. Somatic mutations in colorectal cancer: regional experience. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):291–6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201796
- Wang X. KRAS, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in human colorectal cancer: Relationship with metastatic colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2011;25(6):1691–7. DOI:10.3892/or.2011.1217
- Hernández-Sandoval JA, Gutiérrez-Angulo M, Magaña-Torres MT, et al. Prevalence of the *BRAF* p.v600e variant in patients with colorectal cancer from Mexico and its estimated frequency in Latin American and Caribbean populations. *J Investig Med*. 2020;68(5):985–91. DOI:10.1136/jim-2020-001301
- Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Эльснукеева Х.Х., и др. Метаанализ исследований по сравнению эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*. *Медицинский Совет*. 2020;20:125–32 [Fedyanin MYu, Polyanskaya EM, Ehsnukaeva HH, et al. FOLFOXIRI versus FOLFOX or FOLFIRI with targeted therapy in patients with mutant *BRAF* metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Council*. 2020;20:125–32 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-20-125-132
- Shimozaki K, Hirata K, Sato T, et al. WJOG13219G: Triplet versus doublet in patients with previously untreated *BRAF*^{V600E}-mutant metastatic colorectal cancer: A multi-institutional real-world data analysis (BRACELET study). *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):37. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.037
- Cohen R, Liu H, Fiskum J, et al. *BRAF* V600E Mutation in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: An Analysis of Individual Patient Data From the ARCAD Database. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2021;113(10):1386–95. DOI:10.1093/jnci/djab042
- Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, et al. Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of *BRAF* V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):3502. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3502
- Taberero J, Grothey A, Van Cutsem E, 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):273–84. DOI:10.1200/JCO.20.02088
- Takashima A, Kotani D, Kato T, et al. Safety and efficacy of encorafenib, binimetinib, plus cetuximab for *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Results of a prospective study as an expanded access program. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):199. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.199

17. Kopetz S, Aderka D, Grothey A, et al. Overall survival (OS) with encorafenib (enco) + cetuximab (cetux) in BEACON CRC: Effect of prior therapy for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):3583. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3583
18. Hafliger E, Boccaccino A, El-Khoury R, et al. 440P Response to BRAF inhibitors combined with anti-EGFR after previous anti-EGFR exposure for BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2021;32:S554. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.961
19. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. O-10 ANCHOR CRC: Results from a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2021;32:S222. DOI:10.1016/j.annonc.2021.05.014
20. Kopetz S, Yoshino T, Kim TW, et al. BREAKWATER safety lead-in (SLI): Encorafenib + cetuximab (EC) ± chemotherapy for first-line (1L) treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAF V600E) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2022;40(4_suppl):134. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.134
21. Morris VK, Parseghian CM, Escano M, et al. Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable, BRAF V600E metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(4_suppl):12. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.012
22. Fedyanin M, Elsnukaeva K, Demidova I, et al. Metastasectomy in colorectal carcinoma (CRC) patients (pts) with mBRAF: Prospective database analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):e15549. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e15549
23. Osterlund PJ, Osterlund E, Uutela A, et al. Resectability, conversion and resections rates, and outcomes in RAS & BRAF wildtype (wt), RAS mutant (mt) and BRAF mt metastatic colorectal cancer (mCRC) subgroups in the prospective Finnish RAXO-study. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):3532. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3532
24. Morón García B, Alva Bianchi M, Muñoz Martín AJ, et al. Clinical evolution after surgery of hepatic metastases of colorectal cancer according to genomic profile. *J Clin Oncol.* 2022;40(4_suppl):188. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.188
25. Ros Montaña J, Martini G, Baraibar I, et al. Patient and tumor characteristics as determinants of overall survival (OS) in BRAF V600 mutant (mt) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with doublet or triplet targeted therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):4112. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4112

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023

