

Влияние мутации BRAF на выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком в зависимости от вида хирургического и лекарственного лечения

А. С. Фаттахова¹, С. В. Чепоров^{1,2}, Н. П. Ширяев^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

² ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Метастатический колоректальный рак (мКРР) остается одной из ведущих причин онкологической смертности. Мутации гена BRAF (преимущественно V600E) встречаются у 5–10% больных и ассоциированы с агрессивным течением, низкой эффективностью стандартной химиотерапии и неблагоприятным прогнозом. В российской популяции частота BRAF-мутаций составляет около 5,17%. Актуальной задачей является оценка влияния мутационного статуса, в частности BRAF, на результаты различных лечебных подходов при мКРР.

Цель. Оценить медиану общей выживаемости (ОВ) пациентов с мКРР в зависимости от наличия мутаций RAS и BRAF, а также проанализировать эффективность хирургических вмешательств и вариантов лекарственной терапии в данных молекулярных подгруппах.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 342 пациентов с мКРР, пролеченных в Ярославской областной клинической онкологической больнице. Молекулярно-генетический профиль распределился следующим образом: «дикий тип» (отсутствие мутаций RAS/BRAF) – 149 наблюдений, мутации RAS – 173, мутации BRAF – 20. Лечебные группы включали: I – симптоматическую терапию (28,9%, n=99), II – резекцию первичной опухоли (44,7%, n=153), III – паллиативные операции (15,8%, n=54), IV – комбинированную резекцию первичного очага и метастазов печени (10,6%, n=36). В качестве терапии третьей линии применялись режимы FOLFOX + таргетный препарат (ТП), FOLFIRI + ТП, регорафениб и иные схемы. **Результаты.** Медиана ОВ составила: в группе «дикого типа» – 29 мес., при мутациях RAS – 26 мес. (p=0,28252), при мутациях BRAF – 12 мес. (p<0,001). Наилучшие показатели выживаемости достигнуты при выполнении резекции первичной опухоли (группа II) – 33 мес. (95% ДИ 26,8–37,2), тогда как в группе симптоматической терапии медиана ОВ не превышала 16 мес. (95% ДИ 10,2–21,8; p<0,001). Дополнительная резекция метастазов печени (группа IV) не обеспечила статистически значимого прироста ОВ по сравнению с изолированным удалением первичного очага (p=0,55254). Среди режимов третьей линии наибольшая медиана ОВ зарегистрирована при использовании FOLFOX + ТП – 42 мес. (95% ДИ 28,5–55,5), что превосходило результат регорафениба (31 мес.; p=0,012).

Выводы. Мутация BRAF V600E является независимым предиктором крайне неблагоприятного прогноза при мКРР (медиана ОВ 12 мес.). Хирургическое удаление первичной опухоли значительно улучшает выживаемость во всех молекулярных подгруппах. Оптимальной стратегией третьей линии для пациентов с мутациями RAS/BRAF представляется реиндукция режима FOLFOX в комбинации с таргетной терапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак; мутации RAS; мутации BRAF; общая выживаемость; таргетная терапия; хирургическое лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The impact of BRAF mutation on survival of patients with metastatic colorectal cancer depending on the type of surgical and systemic treatment

A. S. Fattakhova¹, S. V. Cheporov^{1,2}, N. P. Shiryayev^{1,2}

¹ Yaroslavl State Medical University, Russia

² Yaroslavl Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

Introduction. Metastatic colorectal cancer (mCRC) remains a leading cause of cancer-related mortality worldwide. BRAF mutations (predominantly V600E) occur in 5–10% of mCRC cases and are associated with an aggressive disease phenotype, poor response to conventional chemotherapy, and dismal prognosis. In the Russian population, the frequency of BRAF mutations is approximately 5.17%. The assessment of the impact of mutational status, particularly BRAF, on outcomes of different treatment strategies is of high clinical relevance.

Objective. To evaluate median overall survival (OS) in mCRC patients according to RAS and BRAF mutational status, and to analyze the efficacy of surgical interventions and systemic therapy options within these molecular subgroups.

Materials and methods. A retrospective analysis of 342 mCRC patients treated at Yaroslavl Regional Clinical Oncology Hospital was performed. Molecular profiles included: wild-type RAS/BRAF (n=149), RAS mutations (n=173), and BRAF mutations (n=20). Treatment groups were defined as follows: I – symptomatic therapy (28.9%, n=99); II – primary tumor resection (44.7%, n=153); III – palliative surgery (15.8%, n=54); IV – combined resection of primary tumor and liver metastases (10.6%, n=36). Third-line regimens included FOLFOX + targeted agent (TA), FOLFIRI + TA, regorafenib, and other schedules.

Results. Median OS was 29 months for wild-type, 26 months for RAS-mutant (p=0.28252), and 12 months for BRAF-mutant patients (p<0.001). By treatment modality, median OS was: group I – 16 months (95% CI 10.2–21.8), group II – 33 months (95% CI 26.8–37.2), group III – 30 months (95% CI 18.1–41.9), group IV – 31.5 months (95% CI 17.9–40.1) (p=0.00002). Surgical resection of the primary tumor significantly improved OS, whereas additional metastasectomy did not confer a statistically significant survival benefit (p=0.55254). Among third-line options, FOLFOX + TA achieved the longest median OS of 42 months (95% CI 28.5–55.5), significantly outperforming regorafenib (31 months; p=0.012).

Conclusions. BRAF V600E mutation is an independent predictor of extremely poor prognosis in mCRC, with a median OS of only 12 months. Surgical removal of the primary tumor markedly improves survival across all molecular subgroups. In the third-line setting, re-induction with FOLFOX plus a targeted agent appears to be the optimal strategy for patients harboring RAS or BRAF mutations.

KEYWORDS: colorectal cancer; RAS mutations; BRAF mutations; overall survival; targeted therapy; surgical treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Метастатический колоректальный рак (мКРР) продолжает оставаться одной из наиболее острых проблем современной онкологии, занимая третье место по распространенности и второе – по смертности среди злокачественных новообразований [1]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и появление новых лекарственных агентов, пятилетняя выживаемость пациентов с диссеминированным процессом остается неудовлетворительной, что диктует необходимость углубленного изучения молекулярных прогностических факторов и внедрения персонализированных стратегий лечения [2, 3].

Ключевую роль в патогенезе и определении клинического течения мКРР играют активирующие мутации генов семейства RAS (KRAS и NRAS) и BRAF, которые выявляются приблизительно у 50% и 5–10% больных соответственно [4, 5]. Конститутивная активация сигнального пути MAPK/ERK, обусловленная данными генетическими альтерациями, приводит к агрессивному фенотипу опухоли, формированию резистентности к анти-EGFR моноклональным антителам и, в конечном итоге, к ухудшению показателей выживаемости [6]. При этом прогностическое значение мутаций RAS и BRAF неоднозначно и требует дифференцированного подхода. В то время как мутации RAS ассоциированы с умеренным снижением общей выживаемости и вариабельным ответом на химиотерапию, наличие мутации BRAF V600E признано независимым фактором крайне неблагоприятного прогноза [7].

Опухоли с мутацией BRAF V600E характеризуются рядом отличительных клинико-морфологических признаков: преимущественно правосторонней локализацией первичного очага (до 60% случаев), высокой частотой синхронного метастатического поражения (включая канцероматоз брюшины), а также низкой медианой общей выживаемости, не превышающей 12–15 месяцев на фоне стандартной химиотерапии [8, 9]. Современные терапевтические алгоритмы для данной подгруппы базируются на комбинациях ингибиторов BRAF (энкорафениб) с анти-EGFR антителами (цетуксимаб), что позволило значительно увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с монокимиотерапией согласно результатам исследований BEACON и BREAKWATER [10, 11]. Для пациентов с мутациями RAS лечебные опции включают ингибиторы KRAS G12C (соторасиб, адаграсиб) в сочетании с анти-EGFR препаратами, а также стандартные режимы химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI) в комбинации с бевацизумабом [12, 13].

Несмотря на прогресс в лекарственной терапии, роль хирургического компонента в лечении мКРР с мутациями RAS и BRAF остается предметом дискуссий. Резекция первичной опухоли, паллиативные вмешательства и циторедуктивные операции могут оказывать существенное влияние на выживаемость, однако степень этого влияния в зависимости от молекулярного статуса изучена недостаточно. Кроме того, выбор оптимальной последовательности лечебных мероприятий, особенно в третьей и последующих линиях терапии, требует уточнения с учетом реальной клинической практики.

Цель настоящего исследования – оценить медиану общей выживаемости пациентов с мКРР в зависимости от статуса мутаций RAS и BRAF, а также проанализировать влияние различных видов хирургического лечения и режимов третьей линии лекарственной терапии на отдаленные исходы в данной когорте больных.

Материалы и методы

Дизайн исследования и пациенты

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница» (ГБУЗ ЯО «ЯОКОБ»). В анализ включены пациенты с гистологически верифицированным метастатическим колоректальным раком, получавшие лечение и наблюдение в период с 2019 по 2024 г.

Критерии включения

1. Морфологически подтвержденная аденокарцинома толстой кишки с наличием отдаленных метастазов (IV стадия по классификации TNM 8-го пересмотра).
2. Выполненное молекулярно-генетическое тестирование статуса генов RAS (KRAS и NRAS, экзоны 2, 3, 4) и BRAF (экзон 15, мутация V600E) в образцах первичной опухоли или метастатических очагов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).
3. Проведение хотя бы одной линии противоопухолевой терапии (для групп II–IV) либо ведение с применением симптоматических мероприятий (группа I) на базе ЯОКОБ.
4. Наличие полных данных о дате постановки диагноза мКРР, сроках и объеме оперативных вмешательств, режимах лекарственного лечения и исходах заболевания.

Критерии исключения

1. Наличие синхронных злокачественных новообразований иной локализации.
2. Отсутствие сведений о жизненном статусе пациента на момент окончания периода наблюдения.
3. Проведение первичного лечения (хирургического или лекарственного) за пределами ЯОКОБ при невозможности верификации объема и сроков терапии.
4. Наличие мутации MSI-H в опухоли.

Определение лечебных групп

Все пациенты были стратифицированы на четыре группы в зависимости от максимального объема хирургического вмешательства, выполненного в течение всего периода наблюдения:

- Группа I (симптоматическая терапия) – пациенты, которым по причине выраженной соматической коморбидности, распространенности опухолевого процесса (ECOG ≥ 3) или отказа от активного лечения не проводились хирургические вмешательства и специфическая противоопухолевая лекарственная терапия. Медицинская помощь ограничивалась паллиативными симптоматическими мероприятиями (обезболивание, коррекция нутритивного статуса, лечение осложнений).

- Группа II (резекция первичной опухоли) – пациенты, которым выполнено удаление первичного очага в толстой кишке в объеме R0/R1 без вмешательства на отдаленных метастазах.
- Группа III (паллиативные операции) – пациенты, подвергшиеся хирургическим вмешательствам, направленным на устранение осложнений опухолевого процесса (обструктивная резекция, наложение обходных анастомозов или формирование стомы) без радикального удаления всех опухолевых очагов.
- Группа IV (комбинированная резекция) – пациенты, которым выполнено одномоментное или этапное удаление первичной опухоли и резекция метастатических очагов в печени (в объеме R0 или R1).

Пациенты групп II–IV помимо хирургического лечения получали различные варианты системной противоопухолевой терапии в первой и последующих линиях, назначение которых проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и молекулярным профилем опухоли.

Молекулярно-генетическое тестирование

Анализ мутаций генов RAS (KRAS и NRAS, экзоны 2, 3, 4) и BRAF (мутация V600E) выполнялся на образцах опухолевой ткани, фиксированных в формалине и залитых в парафин (FFPE-блоки), либо на материале трепан-биопсии метастатических очагов. Исследование проводилось методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов реагентов «Онкоскрин-RAS/BRAF» (ООО «Генетио», Россия) на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Аналитическая чувствительность метода составляла 1 % мутантных аллелей в образце.

Оценка статуса микросателлитной нестабильности (MSI) в рамках настоящего исследования проводилась. При наличии MSI-H в опухоли, пациент исключался из протокола исследования.

Оценка эффективности лечения

Контроль течения заболевания осуществлялся каждые 8–12 недель с помощью компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием или магнитно-резонансной томографии (МРТ) по показаниям. Оценка ответа

на лекарственную терапию проводилась в соответствии с критериями RECIST 1.1. Хирургические вмешательства выполнялись по решению мультидисциплинарного консилиума с учетом общего состояния пациента, распространенности процесса и молекулярно-генетического профиля опухоли.

Конечные точки исследования включали:

- общую выживаемость (ОВ) – время от даты верификации диагноза мКРР до наступления летального исхода от любой причины;
- ОВ в подгруппах, выделенных по мутационному статусу (RAS, BRAF, дикий тип);
- ОВ в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства;
- ОВ при применении различных режимов терапии третьей линии.

Выбор общей выживаемости в качестве конечной точки для анализа эффективности третьей линии терапии был продиктован ретроспективным характером исследования и отсутствием унифицированной фиксации дат прогрессирования в первичной медицинской документации.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета SPSS Statistics версии 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, США). Медианы общей выживаемости и соответствующие 95 % доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались методом Каплана–Мейера. Сравнение кривых выживаемости между группами выполнялось с помощью логарифмического рангового критерия (log-rank test). Для многофакторного анализа прогностических факторов применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с расчетом отношения рисков (hazard ratio, HR) и 95 % ДИ. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследование включено 342 пациента с морфологически верифицированным метастатическим колоректальным раком. Распределение больных по молекулярно-генетическому статусу и основным клиническим параметрам представлено в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=342)

Параметр	Дикий тип (n=149)	Мутация RAS (n=173)	Мутация BRAF (n=20)
Средний возраст, лет (M ± SD)	64,1 ± 9,3	63,5 ± 8,7	68,2 ± 7,1
Мужской пол, n (%)	81 (54,4)	92 (53,2)	8 (40,0)
Локализация первичной опухоли			
– правосторонняя, n (%)	32 (21,5)	45 (26,0)	12 (60,0)
– левосторонняя, n (%)	117 (78,5)	128 (74,0)	8 (40,0)
Группы лечения, n (%)			
– I (симптоматическая терапия)	38 (25,5)	52 (30,1)	9 (45,0)
– II (резекция первичной опухоли)	70 (47,0)	75 (43,4)	8 (40,0)
– III (паллиативные операции)	24 (16,1)	26 (15,0)	3 (15,0)
– IV (комбинированная резекция)	17 (11,4)	20 (11,6)	0 (0)

Обращает на себя внимание преобладание правосторонней локализации опухоли у пациентов с мутацией BRAF (60,0 % против 21,5–26,0 % в остальных группах), что соответствует известным литературным данным [2, 8]. В группе BRAF-мутированных опухолей не зарегистрировано ни одного случая выполнения комбинированной резекции первичного очага и метастазов печени, что косвенно отражает агрессивное течение заболевания и ограниченные возможности радикального хирургического лечения в данной подгруппе.

Общая выживаемость в зависимости от молекулярного статуса

Медиана общей выживаемости в нашей когорте составила 28,0 мес. (95 % ДИ 22,7–35,2). При стратификации по мутационному статусу выявлены статистически значимые различия (рис. 1).

Медиана ОБ у пациентов с «диким типом» генов RAS и BRAF составила 29,0 мес. (95 % ДИ 25,1–32,9). При наличии мутаций RAS медиана ОБ равнялась 26,0 мес. (95 % ДИ 22,4–29,6), что не имело статистически значимых отличий от группы «дикого типа» (log-rank $p = 0,282$). Напротив, наличие мутации BRAF V600E ассоциировалось с резким снижением выживаемости: медиана ОБ составила всего 12,0 мес. (95 % ДИ 8,3–15,7; log-rank $p < 0,001$ по сравнению с группой «дикого типа»). Полученные результаты подтверждают статус BRAF V600E как независимого фактора крайне неблагоприятного прогноза при мКРР, что согласуется с данными крупных международных исследований [6, 7].

Влияние объема хирургического лечения на общую выживаемость

Показатели общей выживаемости в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства и молекулярного статуса опухоли систематизированы в таблице 2 и визуализированы на рисунках 2 и 3.

Выполнение любого хирургического вмешательства (группы II–IV) приводило к статистически значимому увеличению медианы ОБ по сравнению с симптоматической терапией (группа I): 33,0 мес., 30,0 мес. и 31,5 мес. против 16,0 мес. соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений). При этом непосредственное сравнение групп II (резекция первичной опухоли) и IV (комбинированная резекция) не выявило достоверных различий в показателях ОБ (33,0 мес. против 31,5 мес.; log-rank $p = 0,552$). Данный факт указывает на то, что основной вклад в улучшение выживаемости вносит удаление первичного очага, тогда как дополнительная

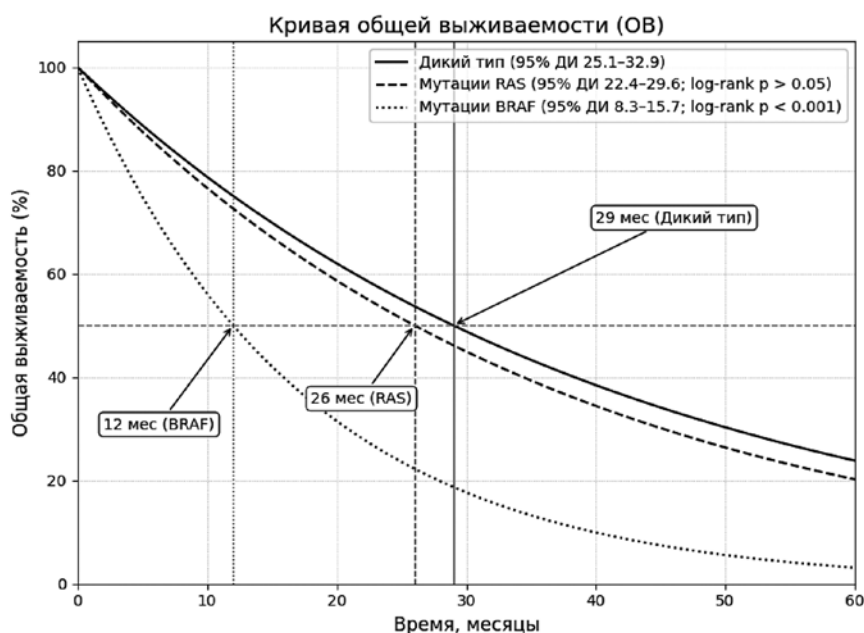


Рисунок 1. Общая выживаемость в зависимости от молекулярного статуса в выборке

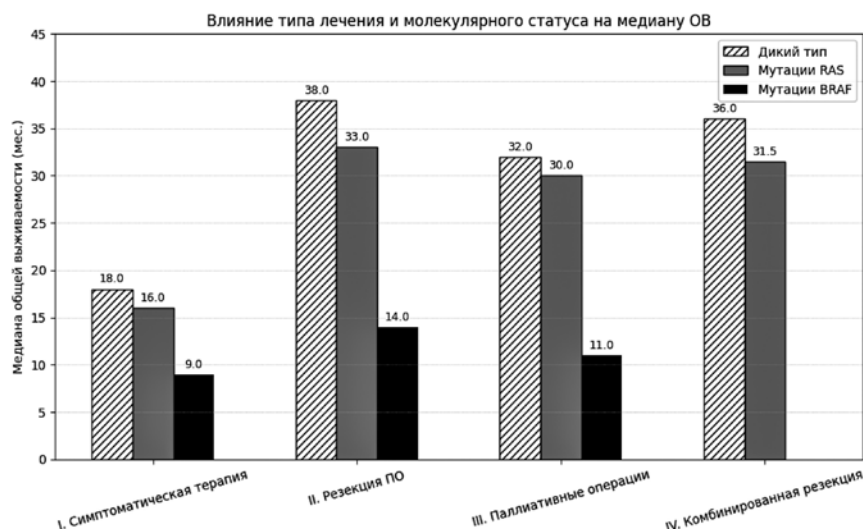


Рисунок 2. Влияние типа лечения и молекулярного статуса на медиану ОБ

резекция метастазов печени в анализируемой когорте не обеспечивала значимого прироста ОБ. Это может быть обусловлено как селекцией пациентов для циторедуктивных операций, так и агрессивным течением заболевания у части больных, нивелирующим потенциальную пользу от метастазэктомии.

Отдельного внимания заслуживает подгруппа пациентов с мутацией BRAF. Во всех лечебных группах медиана ОБ у них была достоверно ниже, чем у больных

Таблица 2
Медиана общей выживаемости (мес.) в зависимости от объема хирургического лечения и молекулярного статуса

Группа лечения	Дикий тип	Мутация RAS	Мутация BRAF	Общий итог	p-value
I. Симптоматическая терапия	18,0 (14,1–21,9)	16,0 (10,2–21,8)	9,0 (6,5–11,5)	16,0 (11,3–22,9)	референс
II. Резекция первичной опухоли	38,0 (33,2–42,8)	33,0 (26,8–37,2)	14,0 (10,1–17,9)	33,0 (26,8–37,2)	<0,001
III. Паллиативные операции	32,0 (25,5–38,5)	30,0 (18,1–41,9)	11,0 (7,2–14,8)	30,0 (18,1–41,9)	<0,001
IV. Комбинированная резекция	36,0 (28,4–43,6)	31,5 (17,9–40,1)	—*	31,5 (17,9–40,1)	<0,001

Примечание. * – в группе IV отсутствовали пациенты с мутацией BRAF.

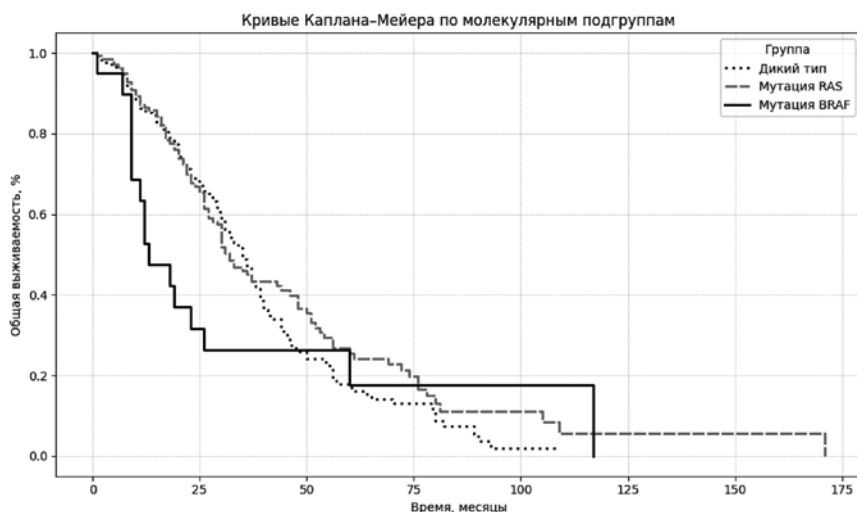


Рисунок 3. Кривые Каплана–Мейера для групп лечения (log-rank тест; общий $p < 0,0001$)

Таблица 3

Медиана общей выживаемости при различных режимах третьей линии терапии (n=85)

Режим терапии	n (%)	Медиана ОВ, мес.	95% ДИ	p-value
FOLFOX + таргетный препарат*	21 (24,7)	42,0	28,5–55,5	0,012
FOLFIRI + таргетный препарат*	18 (21,1)	29,5	21,1–34,9	0,31
Регорафениб	36 (42,4)	31,0	27,2–50,8	референс
Прочие схемы**	10 (11,8)	27,5	26,1–42,9	0,28

Примечание. * – в качестве таргетного препарата применялся бевацизумаб или (в единичных случаях) анти-EGFR антитела у пациентов с «диким типом» RAS; ** – включая монотерапию капецитабином, режим de Gramont и другие фторпиримидин-содержащие схемы.

с «диким типом» или мутациями RAS. Даже при выполнении резекции первичной опухоли (группа II) медиана ОВ не превышала 14,0 мес. (95% ДИ 10,1–17,9), что сопоставимо с показателями симптоматической терапии в других молекулярных подгруппах (16,0–18,0 мес.). Полученные данные подчеркивают необходимость раннего подключения интенсивной таргетной терапии у данной категории пациентов независимо от возможности выполнения хирургического вмешательства [10, 11].

и данными литературы, указывающими на потенциальную эффективность реиндукции оксалиплатин-содержащих режимов у пациентов с длительным интервалом после предыдущего воздействия [15].

Многофакторный анализ прогностических факторов

Для выявления независимых предикторов общей выживаемости был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса. В модель были включены следующие переменные: возраст (>65 лет против ≤65 лет), локализация первичной опухоли (правосторонняя против левосторонней), вид лечения (симптоматическая терапия против хирургических методов) и мутационный статус (BRAF V600E против «дикого типа» и RAS). Результаты анализа визуализированы на рисунке 4.

По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с метастатическим колоректальным раком выступили наличие мутации BRAF V600E (HR = 2,98; 95% ДИ 1,78–4,99; $p < 0,001$), что увеличивало риск летального исхода практически в три раза по сравнению

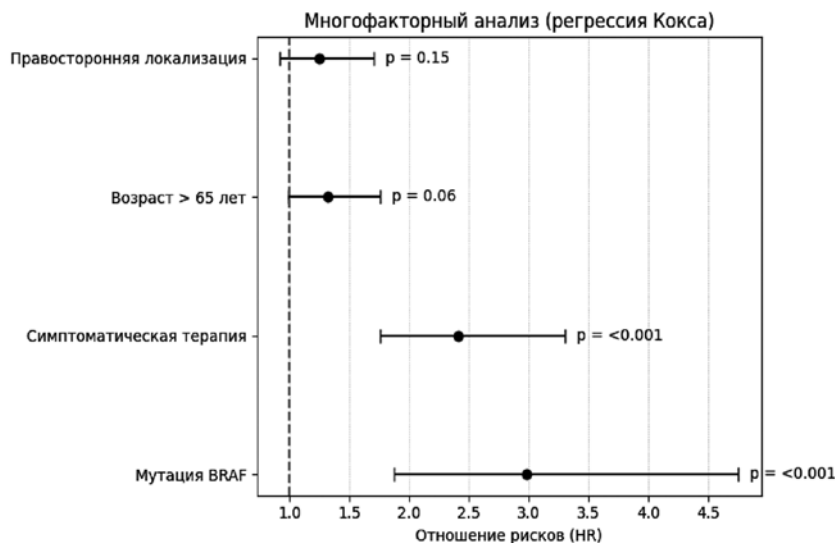


Рисунок 4. Регрессия Кокса ($p < 0,001$) факторов риска для ОВ пациентов с мКРП

Анализ эффективности терапии третьей линии

Из 342 пациентов, включенных в исследование, 85 (24,9%) получили терапию третьей линии. Распределение по режимам и соответствующие показатели общей выживаемости представлены в таблице 3.

Наибольшая медиана ОВ зарегистрирована в группе реиндукции режима FOLFOX в комбинации с таргетным препаратом – 42,0 мес. (95% ДИ 28,5–55,5), что статистически значимо превосходило результаты терапии регорафенибом (31,0 мес.; $p = 0,012$). Режим FOLFIRI с таргетной терапией и прочие схемы не продемонстрировали достоверных отличий от группы регорафениба ($p = 0,31$ и $p = 0,28$ соответственно).

Следует отметить, что представленные данные по ОВ в третьей линии должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку на общую выживаемость могли оказывать влияние последующие линии терапии, а также исходные характеристики пациентов, отобранных для того или иного варианта лечения. Тем не менее, полученные результаты согласуются с концепцией «терапевтического окна»

с пациентами, имеющими «дикий тип» генов RAS/BRAF, и отсутствие хирургического лечения (симптоматическая терапия) (HR = 2,41; 95 % ДИ 1,85–3,14; $p < 0,001$), при котором отказ от выполнения любого хирургического вмешательства повышал риск смерти в 2,4 раза.

Правосторонняя локализация первичной опухоли и возраст старше 65 лет демонстрировали тенденцию к ухудшению прогноза (HR = 1,29; 95 % ДИ 0,91–1,83; $p = 0,15$ и HR = 1,32; 95 % ДИ 0,99–1,77; $p = 0,06$ соответственно), однако не достигали порога статистической значимости в данной выборке.

Полученные данные подтверждают, что мутация BRAF V600E и отказ от хирургического удаления первичной опухоли являются наиболее мощными независимыми предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с мКРР. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными работами, в которых BRAF-статус рассматривается как ключевой стратификационный фактор при выборе лечебной тактики [7, 13].

Обсуждение

Проведенное ретроспективное исследование на когорте из 342 пациентов с метастатическим колоректальным раком позволило оценить влияние мутационного статуса генов RAS и BRAF, объема хирургического лечения и выбора терапии третьей линии на показатели общей выживаемости в реальной клинической практике.

Прогностическая роль мутаций RAS и BRAF

Полученные данные подтверждают крайне неблагоприятное прогностическое значение мутации BRAF V600E. В нашем исследовании медиана общей выживаемости в группе BRAF-мутированных опухолей составила 12 мес., что было статистически значимо ниже, чем у пациентов с «диким типом» (29 мес.) и мутациями RAS (26 мес.; $p < 0,001$). Многофакторный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что наличие BRAF V600E увеличивает риск летального исхода почти в три раза (HR=2,98; 95 % ДИ 1,78–4,99; $p < 0,001$). Данные результаты полностью согласуются с данными крупных международных исследований, в которых BRAF V600E рассматривается как независимый предиктор агрессивного течения заболевания и резистентности к стандартной химиотерапии [6, 7, 13]. Особого внимания заслуживает тот факт, что даже выполнение радикальной резекции первичной опухоли у BRAF-мутированных больных обеспечивало медиану ОБ лишь на уровне 14 мес., что сопоставимо с показателями симптоматической терапии в других молекулярных подгруппах. Это подчеркивает необходимость максимально раннего назначения интенсивной таргетной терапии (ингибиторы BRAF в комбинации с анти-EGFR антителами) у данной категории пациентов независимо от возможности хирургического этапа [10, 11].

В отличие от BRAF, мутации генов семейства RAS в нашем исследовании не продемонстрировали статистически значимого негативного влияния на общую выживаемость по сравнению с «диким типом» (26 мес. против 29 мес.; $p = 0,282$). Отсутствие достоверных различий может быть обусловлено как гетерогенностью самой группы RAS-мутантных опухолей (включающей различные аллельные

варианты с неодинаковым прогностическим потенциалом), так и влиянием активной хирургической тактики и адекватной таргетной терапии. Современные исследования указывают на то, что прогностическая значимость RAS-мутаций может варьировать в зависимости от конкретного генетического варианта: например, мутации в кодоне 12 (G12V, G12C) ассоциированы с более агрессивным течением, тогда как редкие мутации (A146V, Q61K) изучены недостаточно [5, 18]. В нашей работе детальный анализ по отдельным аллелям не проводился, что могло сгладить истинные различия в выживаемости внутри RAS-мутантной подгруппы.

Роль хирургического лечения

Одним из ключевых выводов настоящего исследования является подтверждение ведущей роли хирургического удаления первичной опухоли в улучшении отдаленных исходов при мКРР. Любой объем хирургического вмешательства (резекция первичного очага, паллиативные операции, комбинированные резекции) обеспечивал статистически значимое увеличение медианы ОБ по сравнению с изолированной симптоматической терапией (30–33 мес. против 16 мес.; $p < 0,001$). При этом дополнительное удаление метастазов печени (группа IV) не привело к достоверному приросту выживаемости по сравнению с изолированной резекцией первичной опухоли (31,5 мес. против 33,0 мес.; $p = 0,552$). Данный факт может объясняться как особенностями селекции пациентов для циторедуктивных вмешательств, так и биологической агрессивностью опухолевого процесса у значительной части больных, нивелирующей потенциальную пользу от метастазэктомии. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ, демонстрирующих, что именно контроль первичного очага, а не агрессивная циторедукция, является определяющим фактором прогноза в неотобранной популяции больных мКРР [1, 16].

Оптимизация лекарственной терапии третьей линии

Анализ эффективности различных режимов третьей линии терапии, выполненный на подгруппе из 85 пациентов, показал, что реиндукция оксалиплатин-содержащего режима FOLFOX в комбинации с таргетным препаратом (преимущественно бевацизумабом) обеспечила наибольшую медиану ОБ – 42,0 мес., что статистически значимо превосходило результат терапии регорафенибом (31,0 мес.; $p = 0,012$). Данные согласуются с концепцией «терапевтического окна», согласно которой повторное назначение ранее эффективной химиотерапии может быть оправдано у пациентов с длительным безрецидивным интервалом [15]. Следует, однако, подчеркнуть, что оценка эффективности третьей линии по показателю общей выживаемости в ретроспективном исследовании сопряжена с известными методологическими ограничениями, поскольку на ОБ могут влиять последующие линии терапии и индивидуальные особенности пациентов. Тем не менее, полученные результаты позволяют рассматривать реиндукцию FOLFOX с бевацизумабом в качестве предпочтительной стратегии у тщательно отобранных больных с мутациями RAS и BRAF.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный дизайн не позволяет полностью исключить систематические ошибки отбора и влияние неизмеренных конфаундеров. Во-вторых, относительно малый размер подгруппы пациентов с мутацией BRAF ($n=20$) ограничивает статистическую мощность для проведения более детальных субанализов в этой прогностически неблагоприятной когорте. [7, 13]. Отсутствие этих данных могло сказаться на точности стратификации пациентов внутри BRAF-позитивной группы. Кроме того, использование общей выживаемости для оценки эффективности третьей линии терапии является вынужденной мерой, обусловленной ретроспективным характером сбора данных.

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют, что мутация BRAFV600E остается мощным независимым фактором неблагоприятного прогноза при мКРР, ассоциированным с низкой выживаемостью даже на фоне хирургического лечения. Выполнение резекции первичной опухоли существенно улучшает отдаленные исходы у пациентов всех молекулярных подгрупп и должно рассматриваться как важный компонент комплексной терапии. В третьей линии лекарственного лечения реиндукция режима FOLFOX в сочетании с таргетной терапией представляется наиболее эффективной опцией, превосходящей по показателям общей выживаемости стандартное назначение регорафениба. Перспективным направлением дальнейших исследований является валидация полученных выводов в проспективных когортах с обязательным учетом MSI-статуса и детальным анализом редких мутаций RAS, что позволит оптимизировать персонализированный подход к ведению пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Выводы

В результате проведенного ретроспективного исследования установлено, что мутация BRAFV600E является независимым предиктором крайне неблагоприятного прогноза при метастатическом колоректальном раке, ассоциируясь с медианой общей выживаемости 12 месяцев и повышая риск летального исхода в 2,98 раза ($p<0,001$). В отличие от BRAF, мутации генов семейства RAS в изученной когорте не оказали статистически значимого негативного влияния на общую выживаемость по сравнению с «диким типом» (26 месяцев против 29 месяцев; $p=0,282$), что может быть обусловлено гетерогенностью аллельных вариантов и эффективностью применяемых лечебных подходов. Хирургическое удаление первичной опухоли значимо улучшает общую выживаемость во всех молекулярных подгруппах: медиана ОБ при резекции первичного очага достигла 33 месяцев против 16 месяцев в группе симптоматической терапии ($p<0,001$), тогда как дополнительная резекция метастазов печени не обеспечила статистически значимого прироста выживаемости ($p=0,553$). У пациентов с мутацией BRAF хирургическое лечение позволяет достичь медианы ОБ 14 месяцев (против 9 месяцев при симптоматической терапии), однако показатели остаются существенно ниже, чем в других молекулярных подгруппах, что свидетельствует о сохранении неблагоприятного прогноза и диктует необходимость раннего назначения таргетной

терапии. В третьей линии лекарственного лечения наибольшая медиана общей выживаемости зарегистрирована при реиндукции режима FOLFOX в комбинации с таргетным препаратом – 42 месяца, что статистически значимо превосходит результаты терапии регорафенибом (31 месяц; $p=0,012$); данный подход может рассматриваться в качестве предпочтительной стратегии у тщательно отобранных пациентов с мутациями RAS и BRAF.

Заключение

Проведенное ретроспективное исследование подтверждает, что мутационный статус генов RAS и BRAF является ключевым фактором, определяющим прогноз и выбор лечебной тактики у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Наличие мутации BRAF V600E ассоциировано с резким ухудшением выживаемости, которая остается неудовлетворительной даже при условии выполнения радикальных хирургических вмешательств. В то же время хирургическое удаление первичной опухоли демонстрирует значимое преимущество во всех молекулярных подгруппах и должно рассматриваться как обязательный компонент комплексного лечения при отсутствии противопоказаний. Полученные данные об эффективности реиндукции режима FOLFOX в третьей линии терапии позволяют оптимизировать последовательность лекарственных воздействий у пациентов, исчерпавших стандартные опции второй линии. Дальнейшие проспективные исследования с обязательным учетом статуса микросателлитной нестабильности и детальным анализом редких мутаций RAS необходимы для уточнения прогностических моделей и персонализации терапевтических алгоритмов при мКРР.

Список литературы / References

1. Ширяев Н.П., Чепоров С.В., Малащенко В.Н., Кесельман Ю.А., Акимова А.Е., Милафетнова В.В. Оценка общей выживаемости пациентов с метастатическим раком толстой кишки в зависимости от выбора лечения, локализации первичного очага и статуса мутации генов RAS // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023; 31 (1): 109–118. DOI: 10.17816/PAVLOVJ108986
Shiryayev NP, Cheporov SV, Malashenko VN, Kesel'man YuA, Akimova AE, Milafetnova VV. Evaluation of overall survival rate of patients with metastatic colorectal cancer depending on choice of treatment, location of primary focus and RAS genes mutation status. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2023; 31 (1): 109–118. DOI: 10.17816/PAVLOVJ108986
2. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Демидова И.А., Стройковский Д.А., Шельгин Ю.А., Цуканов А.С. и др. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования // Медицинский совет. 2021; (4): 48–56. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63
Fedyanin MYu, Elsnukaeva KhKh-M, Demidova IA, Strayakovskiy DL, Shelygin YuA, Tsukanov AS, et al. Incidence and prognostic factors in patients with mutant BRAF metastatic colorectal cancer in Russia. Medical Council. 2021; (4S): 52–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63
3. Старостин Р.А., Гатаулин Б.И., Валитов Б.Р., Гатаулин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // Поволжский онкологический вестник. 2021. № 4 (48). С. 48–56. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolorektalnyy-rak-epidemiologiya-i-factory-riska>.
Starostin RA, Gataullin BI, Valitov BR, Gataullin IG. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. Volga Oncology Bulletin. 2021; (4): 48–56. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolorektalnyy-rak-epidemiologiya-i-factory-riska>
4. Казаченко Е.А., Шубин В.П., Отставнов С.С., Цуканов А.С., Хомяков Е.А. Статус генов RAS/BRAF у пациентов с колоректальным раком (обзор литературы) // Колопроктология. 2024; 23 (3): 112–125. DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125
Kazachenko EA, Shubin VP, Otstavnov SS, Tsukanov AS, Khomyakov EA. The RAS/BRAF genes status in patients with colorectal cancer (review). Koloproktologia. 2024; 23 (3): 112–125. DOI: 10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125
5. Zhu G., Pei L., Xia H., Tang Q., Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. Molecular Cancer. 2021; 20: 143. DOI: 10.1186/s12943-021-01441-4
6. Grassi E., Corbelli J., Papiani G., Barbera M.A., Gazzaneo F., Tamberi S. Current therapeutic strategies in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer. Frontiers in Oncology. 2021; 11: 601722. DOI: 10.3389/fonc.2021.601722
7. Ou K., Liu X., Ma X., Yang L. Development and validation of a clinical prognostic model for BRAF V600Emutated colorectal cancer patients based on pathological stage, microsatellite status and primary tumor site. Front Oncol. 2024; 14: 1461237. DOI: 10.3389/fonc.2024.1461237

8. Xu T, Li J, Wang Z, Cao Y, Wei W, Gong Y, et al. Real-world treatment and outcomes of patients with metastatic BRAF mutant colorectal cancer. *Cancer Med.* 2023; 12 (9): 10473–10484. DOI: 10.1002/cam4.5783
9. Colombo A, Cordio S, Porretto CM. Immune checkpoint inhibitors in BRAF mutated metastatic colorectal cancer: A review. *Int J Gastrointest Interv.* 2024; 13 (3): 74–81. DOI: 10.18528/ijgi240030
10. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2025; 31 (3): 901–908. DOI: 10.1038/s41591-024-03443-3
11. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al. Encorafenib, cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2025; 392 (24): 2425–2437. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912
12. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Lopez-Bravo DP, Taieb J, et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023; 389 (23): 2125–2139. DOI: 10.1056/NEJMoa2308795
13. Napolitano S, Ciardiello D, Ciolfi E, Martinelli E, Troiani T, Zampino MG, et al. BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer: Current advances in personalized treatment and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2025; 134: 102905. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102905
14. Abdelgadir O, Kuo Y-F, Khan MF, Okorodudu AO, Cheng Y-W, Dong J. Mortality outcome associated with specific KRAS, NRAS, and BRAF hot-spot mutations in metastatic colorectal cancer patients: A retrospective cohort study. *Diagnostics.* 2025; 15 (5): 590. DOI: 10.3390/diagnostics15050590
15. Cheporova MS, Cheporov SV, Tryakin AA. The choice of treatment for chemo-refractory colon cancer. *Malignant Tumours.* 2023; 13 (3): 5–63. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-56-63
16. Shubin VP, Shelygin YuA, Achkasov SI, Sushkov OI, Ponomarenko AA, Arzamastseva AI, Tsukanov AS. Influence of somatic mutations of KRAS, NRAS, BRAF and microsatellite instability status on survival of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Sib J Oncol.* 2020; 19 (5): 61–67. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-61-67
17. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan HS, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol.* 2021; 39 (4): 273–284. DOI: 10.1200/JCO.20.02088
18. Кит О. И., Тимошкина Н. Н., Гвалдин Д. Ю., Солдаткина Н. В., Геворкян Ю. А. Клинические случаи метастатического колоректального рака, ассоциированные с мутациями A146V, A59G гена KRAS // Сеченовский вестник. 2023; 14 (2): 49–56. DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.49–56
- Kit OI, Timoshkina NN, Gvaldin DYU, Soldatkina NV, Gevorkyan Yu A. Case report of metastatic colorectal cancer associated with KRAS A146V and A59G mutations. *Sechenov Med J.* 2023; 14 (2): 49–56. DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.49–56

Статья поступила / Received 17.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 13.04.2026

Принята в печать / Accepted 11.05.2026

Сведения об авторах

Чепоров Сергей Валентинович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии¹, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии². E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. SPIN-код: 6843-1441. AuthorID: 723405. Scopus Author ID: 25951379200. ORCID: 0000-0003-2776-4994

Ширяев Николай Павлович, ассистент кафедры онкологии с гематологией¹, врач-онколог². E-mail: shiryayev.nikolay89@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9267-2730

Фаттахова Арина Сергеевна, студентка Института педиатрии и репродуктивного здоровья¹. E-mail: aisha.rose333@gmail.com. ORCID: 0009-0001-5862-8381

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

² ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

Автор для переписки: Фаттахова Арина Сергеевна.
E-mail: aisha.rose333@gmail.com

About authors

Cheporov Sergey V., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Oncology and Hematology¹, head of Dept of Antitumor Drug Therapy². E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. SPIN-code: 6843-1441. AuthorID: 723405. Scopus Author ID: 25951379200. ORCID: 0000-0003-2776-4994

Shiryayev Nikolay P., assistant at Dept of Oncology with Hematology¹, oncologist². E-mail: shiryayev.nikolay89@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9267-2730

Fattakhova Arina S., student at Institute of Pediatrics and Reproductive Health¹. E-mail: aisha.rose333@gmail.com. ORCID: 0009-0001-5862-8381

¹ Yaroslavl State Medical University, Russia

² Yaroslavl Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

Corresponding author: Fattakhova Arina S. E-mail: aisha.rose333@gmail.com

Для цитирования: Фаттахова А.С., Чепоров С.В., Ширяев Н.П. Влияние мутации BRAF на выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком в зависимости от вида хирургического и лекарственного лечения. *Медицинский алфавит.* 2026; (15): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-15-46-53>

For citation: Fattakhova A.S., Cheporov S.V., Shiryayev N.P. The impact of BRAF mutation on survival of patients with metastatic colorectal cancer depending on the type of surgical and systemic treatment. *Medical alphabet.* 2026; (15): 46–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-15-46-53>

