



© Г.М.Телетаева¹, Е.А. Дегтярёва², Т.Ю. Семиглазова¹, Л.С. Бабошкина¹,
 Е.Н. Имянитов¹

Современные подходы к лечению KRAS-мутированного метастатического колоректального рака: обзор литературы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Клиника высоких технологий «Белоостров», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Gulfia M. Teletaeva¹, Ekaterina A. Degtiareva², Tatiana Yu. Semiglazova¹, Lilia S. Baboshkina¹, Evgeniy N. Imyaninov¹*

Current Treatment Approaches for KRAS-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: A Literature Review

¹N.N. Petrov National Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Beloostrov Clinic of High Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation

Колоректальный рак (КРР) — гетерогенное заболевание с огромным количеством изменений на клеточном и молекулярном уровнях. Мутации в гене *KRAS* встречаются почти у каждого второго пациента с КРР и служат как прогностическим, так и предиктивным биомаркером. Отдельной прогностически неблагоприятной когортой являются пациенты с *KRAS*^{G12C}-положительным мКРР, на долю которых приходится около 4 % всех случаев. В настоящее время сразу несколько ингибиторов, специфичных для аллеля *KRAS*^{G12C}, проходят III фазу клинических испытаний; кроме того, активно изучаются новые препараты и стратегии лечения. В этой статье мы приводим анализ современных подходов к лечению пациентов с *KRAS*-mut мКРР.

Ключевые слова: колоректальный рак; мутации в гене *KRAS*; ингибиторы *KRAS*^{G12C}

Для цитирования: Телетаева Г.М., Дегтярёва Е.А., Семиглазова Т.Ю., Бабошкина Л.С., Имянитов Е.Н. Современные подходы к лечению KRAS-мутированного метастатического колоректального рака: обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (2): 289-296.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-289-296

Colorectal cancer (CRC) is a heterogeneous disease with a myriad alterations at the cellular and molecular levels. *KRAS* mutations occur in nearly one in two patients with CRC and serve as both prognostic and predictive biomarkers. Patients with *KRAS*^{G12C}-positive mCRC are a distinct prognostically unfavourable cohort, accounting for approximately 4 % of all cases. Currently, several *KRAS*^{G12C} allele-specific inhibitors are undergoing phase III clinical trials, and new drugs and treatment strategies are being actively investigated.

Keywords: colorectal cancer; *KRAS* mutations; *KRAS*^{G12C} inhibitors

For Citation: Gulfia M. Teletaeva, Ekaterina A. Degtiareva, Tatiana Yu. Semiglazova, Lilia S. Baboshkina, Evgeniy N. Imyaninov. Current treatment approaches for *KRAS*-mutant metastatic colorectal cancer: a literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 289-296. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-289-296

✉ Контакты: Телетаева Гульфия Мидхатовна, drteletaeva@yahoo.com

Введение

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности онкологическим заболеванием и второй по частоте причиной смерти от рака в мире [1]. За последние 30 лет прогноз пациентов с метастатическим КРР (мКРР) значительно улучшился благодаря внедрению таргетных и иммунологических препаратов. Однако большой проблемой по-прежнему остается группа пациентов с *KRAS*-mut мКРР, на долю которой приходится около половины всех случаев. Терапевтические опции ограничены несколькими классами цитостатической терапии

и таргетными препаратами с антиангиогенным действием, что лишь незначительно продлевает общую выживаемость (ОВ). Таким образом, требуется поиск новых терапевтических мишеней и путей воздействия на них, а также разработка новых лекарственных препаратов, возможно, с иным механизмом действия. Ниже мы проводим анализ современных стратегий лечения *KRAS*-положительного мКРР, обсуждаем результаты недавно опубликованных исследований по синтетическим анти-*KRAS*-соединениям и другим терапевтическим агентам, а также переосмысливаем значение молекулярно-генетического тестирования для пациентов с *KRAS* mut мКРР.

Первая линия терапии

Общеизвестно, что пациенты с *KRAS*-позитивным мКРР получают больший выигрыш от применения химиотерапии с добавлением анти-VEGF моноклональных антител (МКА). Явным преимуществом в отношении общей выживаемости (ОВ) обладает четырехкомпонентный режим FOLFOXIRI + бевацизумаб, позволяющий снизить риск смерти почти на 20 % по сравнению с режимом FOLFOX/FOLFIRI + бевацизумаб (ОР = 0,82, 95 % ДИ: 0,70–0,97) [2]. С другой стороны, такой многокомпонентный режим в два-три раза чаще приводит к тяжелой гематологической и гастроинтестинальной токсичности, а значит, может быть рекомендован только молодым пациентам с удовлетворительным соматическим статусом.

Анти-EGFR МКА, напротив, не рекомендованы к применению у пациентов с *KRAS* mut КРР, поскольку ухудшают показатели выживаемости [3, 4]. Провальной также оказалась комбинация MEK-ингибиторов и анти-EGFR МКА, а именно биниметиниба и панитумамаба. Согласно результатам многоцентрового исследования Ib/II фазы, объективный ответ так и не был достигнут, а медиана ОВ в подгруппе пациентов с *RAS*-мутацией составила менее полугодика вне зависимости от применения ранее анти-EGFR МКА [5]. Однако наше внимание больше привлекло наличие в этом исследовании подгруппы пациентов с *KRAS*-мутацией, «приобретенной» в ходе анти-EGFR терапии (5/20 случаев), что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Вторая линия терапии

Пациентам, не ответившим на I линию химиотерапии с бевацизумабом, целесообразно продолжение антиангиогенной терапии одним из трех препаратов (бевацизумаб, афлиберцепт либо рамуцирумаб). Все три препарата демонстрируют практически одинаковые показатели ОВ (в пределах 12–13 мес.), при этом рамуцирумаб чаще приводит к серьезным нежелательным явлениям [6–8].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости выполнения повторной биопсии вторичного очага с целью оценки мутационного статуса при прогрессировании заболевания. По мнению большинства онкологов, проведение тканевой биопсии не имеет смысла ввиду высокого процента конкордантности по молекулярно-генетическому профилю между первичной опухолью и метастазами [9]. Однако последние работы по исследованию циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) показывают, что наличие мутации в

гене *KRAS* — явление непостоянное. По некоторым данным, почти у каждого третьего пациента с *KRAS* mut мКРР в процессе лечения опухоль приобретает NeoRas wt фенотип — вариант ранее *KRAS*-позитивной опухоли, которая приобрела чувствительность к терапии анти-EGFR МКА [10–12]. Для более точного изучения природы данного феномена необходима разработка достоверных методов выделения цОДНК и усовершенствование методов обнаружения опухоль-специфических мутаций. Возможно, в будущем жидкостная биопсия найдет свое практическое применение.

Третья и последующие линии терапии

Выбор лекарственного препарата у пациентов, рефрактерных к стандартной химиотерапии, по сути, ограничен регорафенибом и трифлуридином/типирацилом. Причем даже попытка назначить атезолизумаб ± кобиметиниб не привела к выигрышу по сравнению с классическим регорафенибом (медиана ОВ: 8,9, 7,1 и 8,5 мес. соответственно) [13]. Что касается пациентов с *KRAS*-позитивным мКРР, то оба препарата приводят лишь к достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не ОВ [14–16]. Однако оказалось, что эффективность, особенно трифлуридина/типирацила, напрямую зависит от варианта мутации в гене *KRAS*. Обзор реальной клинической практики с включением 960 пациентов показал, что мутации в 12-м кодоне гена *KRAS* ассоциированы с низкой чувствительностью к трифлуридину/типирацилу; напротив, опухоли, имеющие мутации в 13-м кодоне, хорошо отвечают на лечение (медиана ОВ: 9,0 и 15,2 мес. соответственно) [17]. Позже эти данные были подтверждены при подгрупповом анализе плацебо-контролируемого исследования RECURSE (фаза III): риск смерти был снижен лишь в группе пациентов с мутацией *KRAS*^{G13} (ОР = 0,21, *p* < 0,001), но не с *KRAS*^{G12} (ОР = 0,91, *p* = 0,53) [16, 17]. В другом аналогичном поданализе исследования III фазы SUNLIGHT, где изучалась комбинация трифлуридина/типирацила и бевацизумаба, мутационный статус, напротив, роли не сыграл [18, 19]. Комбинация оказалась эффективной как при наличии мутации в 12-м кодоне гена *KRAS* (медиана ОВ: 9,4 и 7,2 мес. соответственно), так и при других вариантах мутаций (медиана ОВ: 11,3 и 7,1 мес. соответственно). Для регорафениба разница не столь очевидна, хотя некоторый выигрыш отмечен при *KRAS*^{G12D}-фенотипе опухоли [20]. Если все-таки выбирать между регорафенибом и трифлуридином/типирацилом для *KRAS*-позитивной

популяции пациентов, то здесь, как показывает практика, победителя нет — оба препарата абсолютно равноэффективны (OR = 1) [21].

Новые стратегии в лечении *KRAS*-позитивного мКРР

1. Химиоиммунотерапия

В последнее время широкое внимание уделено иммунотерапии как многообещающей терапевтической опции. Однако попытка добавить ингибиторы контрольных точек к стандартной химиотерапии как в I, так и во II линии у пациентов с мКРР не увенчалась успехом (табл. 1). Большинство опубликованных работ подчеркивают худшие результаты лечения анти-PD-1 МКА в сочетании с химиотерапией в случае наличия *KRAS*-мутации по сравнению с опухолями дикого типа [22]. Причина кроется в пониженной инфильтрации иммунных клеток в микроокружении *KRAS*-позитивных опухолей, главным образом, цитотоксических Т-клеток, Th1-клеток и В-клеток [23]. Интенсификация лечения с подключением и анти-VEGF МКА несколько улучшает объективный ответ, однако данных по ОБ пока еще нет [24, 25]. Весьма перспективной и многообещающей представляется тройная комбинация цитостатиков, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4 МКА. Так, в исследовании Ib/II фазы MEDITREME медиана ОБ при назначении mFOLFOX-6 в комбинации с дурвалумабом и тремелиумабом в I линии так и не была достигнута, хотя медиана наблюдения составила три года (табл. 1) [26].

2. Ингибиторы *KRAS*^{G12C}

Попытки разработать селективные ингибиторы *KRAS* долгое время оставались безуспешными. Лишь в 2013 г., спустя более 30 лет после открытия онкогена *KRAS*, группе ученых из Сан-Франциско удалось разработать малые молекулы, которые необратимо связываются с белком *KRAS*^{G12C} [27]. Данная альтерация при диссеминированном раке толстой кишки встречается редко, приблизительно в 3–4 % случаев. В настоящее время для пациентов с *KRAS*^{G12C} мутированным мКРР активно исследуются три препарата: соторасиб, адаграсиб и диварасиб. В табл. 2 приведены их основные различия. К сожалению, на текущий момент ни один из *KRAS*-ингибиторов не продемонстрировал какой-то выраженной клинической эффективности (табл. 3). Здесь стоит подчеркнуть, что все исследования были сосредоточены на интенсивно предлеченных пациентах, когда общая продолжительность жизни и так ограничена. Другой причиной низкой эффективности является развитие резистентности, обусловленной гиперэкспрессией рецептора к

эпидермальному фактору роста (EGFR). Поэтому в клинических исследованиях стали изучать комбинацию данных препаратов с антителами к EGFR (панитумумабом или цетуксимабом). Сочетание *KRAS*^{G12C}-ингибиторов с анти-EGFR МКА, вероятно, позволяет избежать лекарственной резистентности. Тем не менее, среди всего разнообразия только комбинация адаграсиба с цетуксимабом, согласно исследованию I/II фазы KRYSTAL-1, продемонстрировала хорошую эффективность и переносимость и в конце июня 2024 г. была одобрена FDA в ускоренном порядке для пациентов с *KRAS*^{G12C}-позитивным мКРР, ранее получивших терапию на основе фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана [28]. На данный момент ожидаются результаты исследования III фазы KRYSTAL-10 (NCT04793958), сравнивающего данную комбинацию со стандартной химиотерапией во II линии. Кроме того, продолжаются несколько исследований I фазы, изучающих эффективность тройной комбинации, включающей *KRAS*-ингибиторы, анти-EGFR МКА и цитостатики (NCT05722327, NCT04929223). В Российской Федерации ни одна из опций для данной группы пациентов пока официально недоступна.

3. Ингибиторы *polo*-подобной киназы 1

Другой перспективной терапевтической мишенью для КРР является *polo*-подобная киназа 1 (Polo-like kinase 1, PLK1), входящая в группу серин/треониновых киназ. Этот фермент обеспечивает неконтролируемый рост в М-фазе клеточного цикла, а также участвует в восстановлении поврежденной ДНК в S-фазе клеточного цикла. Доказано, что высокая экспрессия данного белка в опухолевых клетках коррелирует с плохой выживаемостью и химиорезистентностью [35].

На сегодняшний момент разработан высокоселективный ингибитор PLK1 — онвансертиниб. Его клиническая эффективность апробирована у пациентов с *KRAS* mut мКРР, ранее получивших химиотерапию на основе фторпиримидинов и оксалиплатина (табл. 1) [36]. В исследовании Ib фазы комбинация «онвансертиниб + FOLFIRI + бевацизумаб» позволила достичь объективного ответа почти у каждого второго пациента, в среднем, длительность ответа сохранялась в течение 9,5 мес. При этом тяжелые нежелательные явления отмечены лишь у 15 % пациентов, преимущественно в виде нейтропении. Эти данные позволили инициировать исследование II фазы, сравнивающее эту же комбинацию с традиционным режимом «FOLFIRI + бевацизумаб» в качестве II линии лечения у пациентов с *KRAS*-позитивным мКРР (NCT05593328).

Таблица 1. Результаты клинических исследований по применению новых схем лечения у пациентов с *KRAS*-позитивным мКРР

Клиническое исследование	Фаза	Режим терапии	Количество пациентов	ЧОО, %	мБВП, мес.	мОВ, мес.
Химиоиммунотерапия						
KEYNOTE-651 [22]	Ib	Пембролизумаб + mFOLFOX-7 в 1L (когорта В) Пембролизумаб + FOLFIRI во 2L (когорта D)	<i>KRAS</i> :- 14 <i>KRAS</i> +: 19 <i>KRAS</i> :- 15 <i>KRAS</i> +: 18	<i>KRAS</i> :- 71 <i>KRAS</i> +: 53 <i>KRAS</i> :- 47 <i>KRAS</i> +: 6	<i>KRAS</i> :- 8,6 <i>KRAS</i> +: 9,3 <i>KRAS</i> :- 16,4 <i>KRAS</i> +: 2,3	<i>KRAS</i> :- 29,5 <i>KRAS</i> +: 23,4 <i>KRAS</i> :- НД <i>KRAS</i> +: 21,6
MEDITREME [26]	Ib/II	Дурвалумаб + тремелиумаб + mFOLFOX-6 в 1L	57	65	8,2	НД
NIVACOR [24]	II	Ниволумаб + FOLFOXIRI + бевацизумаб в 1L	73	79	9,8	—
CheckMate 9X8 [25]	II/III	Ниволумаб + mFOLFOX-6 + бевацизумаб vs mFOLFOX-6 + бевацизумаб в 1L	<i>KRAS</i> :- 72 <i>KRAS</i> ^{G12D/V/C} : 28 <i>KRAS</i> ^{не G12D/V/C} : 27 <i>KRAS</i> :- 31 <i>KRAS</i> ^{G12D/V/C} : 17 <i>KRAS</i> ^{не G12D/V/C} : 19	60 (во всей популяции) 46 (во всей популяции)	<i>KRAS</i> :- 11,9 <i>KRAS</i> ^{G12D/V/C} : 12,0 <i>KRAS</i> ^{не G12D/V/C} : 10,6 <i>KRAS</i> :- 14,0 <i>KRAS</i> ^{G12D/V/C} : 10,3 <i>KRAS</i> ^{не G12D/V/C} : 11,4	29,2 (во всей популяции) НД (во всей популяции)
Новые препараты						
Ahn D.H. и соавт./	Ib	Онвансериб + FOLFIRI + бевацизумаб во 2L	18	43,8	12,6	—
FRESCO [37]	III	Фруквинтиниб vs плацебо в $\geq 3L$	<i>KRAS</i> :- 157 <i>KRAS</i> +: 121 <i>KRAS</i> :- 74 <i>KRAS</i> +: 64	4,7 (во всей популяции) 0 (во всей популяции)	3,7 (во всей популяции) 1,8 (во всей популяции)	9,3 (во всей популяции) 6,6 (во всей популяции)
FRESCO-2 [38]	III	Фруквинтиниб vs плацебо в $\geq 3L$	<i>KRAS</i> :- 170 <i>KRAS</i> +: 291 <i>KRAS</i> :- 85 <i>KRAS</i> +: 145	2 (во всей популяции) 0 (во всей популяции)	<i>KRAS</i> :- 3,7 <i>KRAS</i> +: 3,6 <i>KRAS</i> :- 1,9 <i>KRAS</i> +: 1,8	<i>KRAS</i> :- 7,7 <i>KRAS</i> +: 7,1 <i>KRAS</i> :- 4,4 <i>KRAS</i> +: 5,1

ЧОО — частота объективного ответа, ВВП — выживаемость без прогрессирования, ОВ — общая выживаемость, НД — не достигнута.

Table 1. Clinical trial results for new treatment regimens in patients with *KRAS*-mut mCRC

Clinical trial	Phase	Regimen	No of patients	ORR, %	mPFS, mo	mOS, mo
Chemoimmunotherapy						
KEYNOTE-651 [22]	Ib	Pembrolizumab + mFOLFOX-7 in 1L (arm B) Pembrolizumab + FOLFIRI in 2L (arm D)	<i>KRAS</i> :- 14 <i>KRAS</i> +: 19 <i>KRAS</i> :- 15 <i>KRAS</i> +: 18	<i>KRAS</i> :- 71 <i>KRAS</i> +: 53 <i>KRAS</i> :- 47 <i>KRAS</i> +: 6	<i>KRAS</i> :- 8.6 <i>KRAS</i> +: 9.3 <i>KRAS</i> :- 16.4 <i>KRAS</i> +: 2.3	<i>KRAS</i> :- 29.5 <i>KRAS</i> +: 23.4 <i>KRAS</i> :- NA <i>KRAS</i> +: 21.6
MEDITREME [26]	Ib/II	Durvalumab + tremelimumab + mFOLFOX-6 in 1L	57	65	8.2	NA
NIVACOR [24]	II	Nivolumab + FOLFOXIRI + bevacizumab in 1L	73	79	9.8	—
CheckMate 9X8 [25]	II/III	Nivolumab + mFOLFOX-6 + bevacizumab vs mFOLFOX-6 + bevacizumab in 1L	<i>KRAS</i> :- 72 <i>KRAS</i> ^{G12D/V/C} : 28 <i>KRAS</i> ^{non G12D/V/C} : 27 <i>KRAS</i> :- 31 <i>KRAS</i> ^{G12D/V/C} : 17 <i>KRAS</i> ^{non G12D/V/C} : 19	60 in the overall population 46 in the overall population	<i>KRAS</i> :- 11.9 <i>KRAS</i> ^{G12D/V/C} : 12.0 <i>KRAS</i> ^{non G12D/V/C} : 10.6 <i>KRAS</i> :- 14.0 <i>KRAS</i> ^{G12D/V/C} : 10.3 <i>KRAS</i> ^{non G12D/V/C} : 11.4	29.2 in the overall population NA in the overall population
New drugs						
Ahn D.H. et al. [36]	Ib	Onvansertib + FOLFIRI + bevacizumab in 2L	18	43.8	12.6	—
FRESCO [37]	III	Fruquintinib vs placebo in $\geq 3L$	<i>KRAS</i> :- 157 <i>KRAS</i> +: 121 <i>KRAS</i> :- 74 <i>KRAS</i> +: 64	4.7 in the overall population 0 in the overall population	3.7 in the overall population 1.8 in the overall population	9.3 in the overall population 6.6 in the overall population
FRESCO-2 [38]	III	Fruquintinib vs placebo in $\geq 3L$	<i>KRAS</i> :- 170 <i>KRAS</i> +: 291 <i>KRAS</i> :- 85 <i>KRAS</i> +: 145	2 in the overall population 0 in the overall population	<i>KRAS</i> :- 3.7 <i>KRAS</i> +: 3.6 <i>KRAS</i> :- 1.9 <i>KRAS</i> +: 1.8	<i>KRAS</i> :- 7.7 <i>KRAS</i> +: 7.1 <i>KRAS</i> :- 4.4 <i>KRAS</i> +: 5.1

ORR — overall response rate, PFS — progression free survival, OS — overall survival, NA — not achieved.

Таблица 2. Ключевые различия *KRAS*^{G12C}-ингибиторов

	Соторасиб	Адаграсиб	Диварасиб
Доза препарата	960 мг/сут.	600 мг 2 р/сут.	400 мг/сут.
Период полувыведения (T _{1/2}), ч.	5,5 ± 1,8	23	17,6 ± 2,7
Медиана T _{max} , ч.	1	6	2

Table 2. Key differences between *KRAS*^{G12C}-inhibitors

	Sotorasib	Adagrasib	Divarasib
Dose of drug	960 mg QD	600 mg BID	400 mg QD
Half-life (T _{1/2}), h.	5.5 ± 1.8	23	17.6 ± 2.7
Median T _{max} , h.	1	6	2

Таблица 3. Результаты клинических исследований по применению *KRAS*-ингибиторов в монорежиме или в сочетании с другими препаратами у пациентов с *KRAS*^{G12C}-позитивным мКРР

Клиническое исследование	Фаза	Препарат	Количество пациентов	ЧОО, %	мВБП, мес.	МОВ, мес.	НЯ ≥ 3 ст. тяж., %
CodeBreaK 100 [29]	I/II	Соторасиб	42	7,1	4,0	—	52,7 (во всей популяции)
KRYSTAL-1 [28]	I/II	Адаграсиб	43	19	5,6	19,8	34
Sacher A. и соавт. [30]	I	Диварасиб 50–400 мг Диварасиб 400 мг	55 39	29,1 35,9	5,6 6,9	—	7 —
CodeBreaK 101 [31]	Ib	Соторасиб + панитумумаб	40	30,0	5,7	15,2	27
CodeBreaK 101 [32] (arm H)	Ib	Соторасиб + панитумумаб + FOLFIRI	33	58,1	—	—	45,5
CodeBreaK 300 [33]	III	Соторасиб 960 мг + панитумумаб	53	26,4	5,6	—	35,8
		Соторасиб 240 мг + панитумумаб	53	5,7	3,9	—	30,2
		Регорафениб или трифлуридин/типипирацил	54	0	2,2	—	43,1
KRYSTAL-1 [28]	I/II	Адаграсиб + цетуксимаб	32	46	6,9	13,4	16
Desai J. и соавт. [34] (arm C)	Ib	Диварасиб + цетуксимаб	24	62,5	8,1	—	44,8

ЧОО — частота объективного ответа, ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОВ — общая выживаемость, НЯ — нежелательные явления.

Table 3. The outcomes of clinical trials involving *KRAS* inhibitors alone or in combination with other drugs for patients with *KRAS*^{G12C}-positive mCRC

Clinical trial	Phase	Drug	No of patients	ORR, %	mPFS, mo	mOS, mo	AEs grade ≥ 3, %
CodeBreaK 100 [29]	I/II	Sotorasib	42	7.1	4.0	—	52.7 (in the overall population)
KRYSTAL-1 [28]	I/II	Adagrasib	43	19	5.6	19.8	34
Sacher A. et al. [30]	I	Divarasib 50–400 mg Divarasib 400 mg	55 39	29.1 35.9	5.6 6.9	—	7 —
CodeBreaK 101 [31]	Ib	Sotorasib + panitumumab	40	30.0	5.7	15.2	27
CodeBreaK 101 [32] (arm H)	Ib	Sotorasib + panitumumab + FOLFIRI	33	58.1	—	—	45.5
CodeBreaK 300 [33]	III	Sotorasib 960 mg + panitumumab	53	26.4	5.6	—	35.8
		Sotorasib 240 mg + panitumumab	53	5.7	3.9	—	30.2
		Regorafenib or trifluridine-tipiracil	54	0	2.2	—	43.1
KRYSTAL-1 [28]	I/II	Adagrasib + cetuximab	32	46	6.9	13.4	16
Desai J. et al. [34] (arm C)	Ib	Divarasib + cetuximab	24	62.5	8.1	—	44.8

ORR — overall response rate, PFS — progression free survival, OS — overall survival, AEs — adverse events.

4. Новые анти-VEGF МКА

Фруквинтиниб — новый лекарственный препарат, разработанный в Китае. Представляет собой пероральный высокоселективный ингибитор рецепторов VEGF. Положительные результаты двух рандомизированных клинических исследований III фазы (FRESCO и FRESCO-2) позволили FDA одобрить фруквинтиниб для пациентов с мКРР, ранее получивших несколько линий терапии [37, 38]. При этом для пациентов с *KRAS*-позитивным мКРР фруквинтиниб, по всей видимости, лучше использовать после всех исчерпанных возможностей, включая ранее перенесенную терапию регорафенибом и/или трифлуридином/типирацилом, согласно результатам исследования FRESCO-2 (табл. 1) [38].

В настоящее время запущено сразу несколько клинических испытаний, оценивающих эффективность фруквинтиниба в различных комбинациях, например с mFOLFOX6/FOLFIRI во II линии у пациентов с *KRAS* mut мКРР (NCT05522738, NCT05634590) или с mFOLFOX6/FOLFIRI в I линии вне зависимости от статуса генов *KRAS*/*BRAF* (NCT05004441). Кроме того, изучается эффективность поддерживающей терапии фруквинтинибом в монорежиме (NCT04296019) в сочетании с капецитабином (NCT05016869) или попеременно с бевацизумабом и капецитабином (NCT05659290).

Заключение

С точки зрения молекулярно-генетического профиля, колоректальный рак представляет собой весьма гетерогенную группу опухолей, отличающихся механизмами канцерогенеза, агрессивностью течения опухолевого процесса и чувствительностью к противоопухолевому лекарственному лечению, что во многом определяет прогноз заболевания. Выявление мутаций в гене RAS (*KRAS*, *NRAS*) является первым шагом на пути персонализированного подхода терапии больных метастатическим раком толстой кишки. Не все противоопухолевые препараты эффективны в случае наличия мутаций в генах RAS. До последнего времени доступной терапевтической опцией для пациентов с *KRAS*-mut мКРР являлись цитостатическая терапия, а из таргетных препаратов — только антиангиогенно направленная терапия. Развитие молекулярной генетики, клинической фармакологии позволило создать абсолютно новую группу таргетных препаратов, ингибирующих белок, который образуется при мутации в гене *KRAS*^{G12C}; разработан и изучается высокоселективный ингибитор PLK1, мишенью для которого является polo-подобная киназа 1 (Polo-like kinase 1, PLK1), внедряют-

ся новые анти-VEGFR МКА, что существенно расширяет спектр эффективных препаратов и, следовательно, терапевтические возможности для пациентов с *KRAS*-mut мКРР.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Fundig

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Телетаева Г.М. — идея публикации; Дегтярёва Е.А., Телетаева Г.М., Бабошкина Л.С. — поиск литературы, написание текста статьи; Телетаева Г.М., Семиглазова Т.Ю., Имянитов Е.Н. — редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Gulfia M. Teletaeva proposed the idea for publication. Ekaterina A. Degtiareva, Gulfia M. Teletaeva and Lilia S. Baboshkina carried out literature research and drafted the article.

Gulfia M. Teletaeva, Tatiana Yu. Semiglazova and Evgeniy N. Imyaninov revised the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *HER2* and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4868.-DOI: 10.3390/ijms24054868.
2. Cremolini C., Antoniotti C., Stein A., et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020; JCO2001225.-DOI: 10.1200/JCO.20.01225.
3. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S., et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369(11): 1023-34.-DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
4. Heinemann V., von Weikersthal L.F., 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.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
5. Van Cutsem E., Yaeger R., Delord J.P., et al. Phase Ib/II Study of the efficacy and safety of binimetinib (MEK162) plus panitumumab for mutant or wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2023; 28(12): e1209-e1218.-DOI: 10.1093/oncolo/oyad210.

6. Bennouna J., Sastre J., Arnold D., et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(1): 29-37.-DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
7. Fernández Montes A., Martínez Lago N., Covela Rúa M., et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer in a real-world population: Prognostic and predictive markers. *Cancer Med.* 2019; 8(3): 882-889.-DOI: 10.1002/cam4.1903.
8. Obermannová R., van Cutsem E., Yoshino T., et al. Sub-group analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. *Ann Oncol.* 2016; 27(11): 2082-2090.-DOI: 10.1093/annonc/mdw402.
9. Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-биологическая платформа лечения пациентов раком толстой кишки: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. 414 с. [Fedyanin M.Yu. Modern clinical and molecular biological platform for the treatment of patients with colon cancer: dis. ... Doctor of Medical Sciences, Moscow. 2018.;414 (In Rus)].
10. Osumi H., Takashima A., Ooki A., et al. A multi-institutional observational study evaluating the incidence and the clinicopathological characteristics of NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Transl Oncol.* 2023; 35: 101718.-DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101718.
11. Albuquerque J., Neto da Silva D., Padrão T., et al. Loss of RAS mutations in liquid biopsies of patients with multi-treated metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2024; 29(3): e337-e344.-DOI: 10.1093/oncolo/oyad299.
12. Harada K., Yuki S., Kawamoto Y., et al. Anti-epidermal growth factor receptor treatment for patients with NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a case report of two cases. *Ther Adv Med Oncol.* 2023; 15: 17588359231216090.-DOI: 10.1177/17588359231216090.
13. Eng C., Kim T.W., Bendell J., et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(6): 849-861.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0.
14. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 303-12.-DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
15. Li J., Qin S., Xu R., et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6): 619-29.-DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
16. Mayer R.J., van Cutsem E., Falcone A., et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(20): 1909-19.-DOI: 10.1056/NEJMoa141432.
17. van de Haar J., Ma X., Ooft S.N., et al. Codon-specific KRAS mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *Nat Med.* 2023; 29(3): 605-614.-DOI: 10.1038/s41591-023-02240-8.
18. Prager G.W., Taieb J., Fakih M., et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(18): 1657-1667.-DOI: 10.1056/NEJMoa2214963.
19. Tabernero J., Taieb J., Fakih M., et al. Impact of KRAS^{G12} mutations on survival with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. *ESMO Open.* 2024; 9(3): 102945.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.102945.
20. Basso M., Signorelli C., Ceglie M.A., et al. Efficacy of regorafenib and trifluridine/tipiracil according to extended RAS evaluation in advanced metastatic colorectal cancer patients: a multicenter retrospective analysis. *Target Oncol.* 2024; 19(3): 371-382.-DOI: 10.1007/s11523-024-01050-3.
21. Nevala-Plagemann C., Sama S., Ying J., et al. A real-world comparison of regorafenib and trifluridine/tipiracil in refractory metastatic colorectal cancer in the United States. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(3): 257-264.-DOI: 10.6004/jnccn.2022.7082.
22. Kim R., Tehfe M., Kavan P., et al. Pembrolizumab Plus mFOLFOX7 or FOLFIRI for microsatellite stable/mismatch repair-proficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-651 cohorts B and D. *Clin Colorectal Cancer.* 2024; 23(2): 118-127.e6.-DOI: 10.1016/j.clcc.2024.03.001.
23. Edin S., Gylling B., Li X., et al. Opposing roles by KRAS and BRAF mutation on immune cell infiltration in colorectal cancer — possible implications for immunotherapy. *Br J Cancer.* 2024; 130(1): 143-150.-DOI: 10.1038/s41416-023-02483-9.
24. Damato A., Bergamo F., Antonuzzo L., et al. Phase II study of nivolumab in combination with FOLFOXIRI/bevacizumab as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer RAS/BRAF mutated (mut): NIVACOR trial (GOIRC-03-2018). *J Clin Oncol.* 2022; 40: 16_suppl, 3509-3509.-DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3509.
25. Lenz H.J., Parikh A., Spigel D.R., et al. Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2024; 12(3): e008409.-DOI: 10.1136/jitc-2023-008409.
26. Thibaudin M., Fumet J.D., Chibaudel B., et al. First-line durvalumab and tremelimumab with chemotherapy in RAS-mutated metastatic colorectal cancer: a phase 1b/2 trial. *Nat Med.* 2023; 29(8): 2087-2098.-DOI: 10.1038/s41591-023-02497-z.
27. Ostrem J.M., Peters U., Sos M.L., et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature.* 2013; 503(7477): 548-51.-DOI: 10.1038/nature12796.
28. Yaeger R., Weiss J., Pelster M.S., et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS^{G12C}. *N Engl J Med.* 2023; 388(1): 44-54.-DOI: 10.1056/NEJMoa2212419.
29. Hong D.S., Fakih M.G., Strickler J.H., et al. KRAS^{G12C} inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020; 383(13): 1207-1217.-DOI: 10.1056/NEJMoa1917239.
30. Sacher A., LoRusso P., Patel M.R., et al. Single-agent divarasil (GDC-6036) in solid tumors with a KRAS^{G12C} mutation. *N Engl J Med.* 2023; 389(8): 710-721.-DOI: 10.1056/NEJMoa2303810.
31. Kuboki Y., Fakih M., Strickler J., et al. Sotorasib with panitumumab in chemotherapy-refractory KRAS^{G12C}-mutated colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nat Med.* 2024; 30(1): 265-270.-DOI: 10.1038/s41591-023-02717-6.
32. Hong D.S., Kuboki Y., Strickler J.H., et al. Sotorasib (Soto) plus panitumumab (Pmab) and FOLFIRI for previously treated KRAS^{G12C}-mutated metastatic colorectal cancer

- (mCRC): CodeBreaK 101 phase 1b safety and efficacy. *J Clin Oncol.* 2023; 41: 16_suppl, 3513-3513.-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3513.
33. Fakih M.G., Salvatore L., Esaki T., 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.
 34. Desai J., Alonso G., Kim S.H., et al. Divarasib plus cetuximab in *KRAS*^{G12C}-positive colorectal cancer: a phase 1b trial. *Nat Med.* 2024; 30(1): 271-278.-DOI: 10.1038/s41591-023-02696-8.
 35. Ran Z., Chen W., Shang J., et al. Clinicopathological and prognostic implications of polo-like kinase 1 expression in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gene.* 2019; 721: 144097.-DOI: 10.1016/j.gene.2019.144097.
 36. Ahn D.H., Barzi A., Ridinger M., et al. Onvansertib in combination with FOLFIRI and bevacizumab in second-line treatment of *KRAS*-mutant metastatic colorectal cancer: a phase 1b clinical study. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(10): 2039-2047.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3053.
 37. Li J., Qin S., Xu R.H., et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The FRESCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319(24): 2486-2496.-DOI: 10.1001/jama.2018.7855.
 38. Dasari A., Lonardi S., Garcia-Carbonero R., et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2023; 402(10395): 41-53.-DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9.
- Поступила в редакцию / Received / 07.11.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 22.11.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

- Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfia M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.
 Екатерина Александровна Дегтярёва / Ekaterina A. Degtiareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8533-1770>.
 Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.
 Лилия Сергеевна Бабошкина / Lilia S. Baboshkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5079-3382>.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeniy N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

