

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-31-37>

## Предварительные результаты нерандомизированного многоцентрового исследования II фазы комбинации FOLFOX с панитумумабом/цетуксимабом и дабрафенибом в первой линии лечения метастатического колоректального рака с мутацией в гене BRAF и MSS фенотипом

Е.С. Кузьмина<sup>1</sup>, М.Ю. Федянин<sup>2,3,4</sup>, А.А. Трякин<sup>2</sup>, Е.М. Полянская<sup>2</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, М.А. Лядова<sup>1</sup>, Т.Г. Антонова<sup>1</sup>, С.А. Партс<sup>1,5</sup>, М.А. Полянский<sup>1</sup>, Л.Г. Жукова<sup>6</sup>, П.С. Феоктистова<sup>6</sup>, К.С. Гречухина<sup>6</sup>, Е.В. Глазкова<sup>4</sup>, А.Б. Райс<sup>4</sup>, В.И. Евдокимов<sup>4</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Онкологический центр №1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

<sup>4</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

<sup>5</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>6</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

<sup>7</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

**Для корреспонденции:** Евгения Сергеевна Кузьмина [kuz011@mail.ru](mailto:kuz011@mail.ru)

**Цель исследования:** Изучить эффективность и переносимость терапии по схеме FOLFOX с дабрафенибом и цетуксимабом/панитумумабом в 1 линии терапии метастатического колоректального рака (мКРР) с мутацией в гене *BRAF* и MSS фенотипом.

**Методы:** Нерандомизированное многоцентровое несравнительное исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности терапии комбинацией режима FOLFOX с дабрафенибом и анти-EGFR в первой линии лечения мКРР с мутацией в гене *BRAF* и MSS фенотипом. Основные критерии включения: пациенты с гистологически подтвержденным мКРР с мутацией в гене *BRAF* и MSS фенотипом, удовлетворительной функцией кроветворения и основных показателей внутренних органов, наличием измеряемых проявлений болезни в соответствии с критериями RECIST 1.1. Статистическая гипотеза: нулевая гипотеза — частота объективных ответов 40%, альтернативная гипотеза — частота объективных ответов 60%. Для принятия альтернативной гипотезы, при ошибке первого рода 0,05, мощности исследования 90 необходимо включить в исследование 64 пациента. В настоящей статье мы представляем предварительные результаты исследования (NCT06978400).

**Результаты:** На момент сообщения в исследование включено 13 пациентов с мКРР, имеющих мутацию в гене *BRAF*, ранее не получавших противоопухолевое лечение. Медиана времени наблюдения составила 4,0 месяца (мин. 2 мес. — макс. 19 мес.; 1,4). Соматический статус по шкале ECOG 0 баллов на момент включения в исследование имели 3 пациента (23,1%), ECOG 1 балл — 9 (69,2%), ECOG 2 балла 1 пациент (7,7%). Частичный опухолевый ответ (ЧОО) достигнут у 6 пациентов. Частота объективных ответов в ИТТ популяции (n = 13) составила 46,1%. Эффект лечения оценен у 10 (76,9%). Один пациент умер после 2 курсов лечения от перфорации опухоли, 1 пациент прекратил лечение из-за токсичности после 1-ого курса. У 4 пациентов зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса (40%), частичный опухолевый ответ (ЧОО) описан у 6 (60%) пациентов. Медиана времени до наступления ЧОО с момента начала лечения составила 2 месяца (2,0–4,0).

Токсичность описана у 13 (100%) пациентов в нашем исследовании. Всего на момент анализа данных зарегистрировано 39 нежелательных явлений (НЯ) всех степеней, из них случаев НЯ I–II степени 32 (82%), III–IV степени — 7 (18,0%). Отмена лечения потребовалась 1 пациенту в связи с пирексией IV степени.

**Выводы:** Комбинация режима FOLFOX с дабрафенибом и анти-EGFR при первичном анализе демонстрирует управляемый профиль токсичности, высокую частоту контроля над заболеванием.

**Ключевые слова:** метастатический колоректальный рак, мутация *BRAF*, первая линия лечения, дабрафениб, цетуксимаб, панитумумаб

**Для цитирования:** Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Трякин А.А. и соавт. Предварительные результаты нерандомизированного многоцентрового исследования II фазы комбинации FOLFOX с панитумумабом/цетуксимабом и дабрафенибом в первой линии лечения метастатического колоректального рака с мутацией в гене *BRAF* и *MSS* фенотипом. Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):31–37. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-31-37>

## ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак представляет значимую проблему современной мировой онкологии, занимая третье место в структуре онкологической заболеваемости и второе место в структуре мировой онкологической смертности [1]. Прогноз пациентов с мКРП остается неблагоприятным, несмотря на успехи, достигнутые в его лечении за последние годы [2]. У 8–10% пациентов с КРП в опухоли обнаруживается мутация в гене *BRAF* [3]. Наличие мутации *BRAF* вызывает RAS-независимую активацию пути MAPK, что приводит к пролиферации опухолевых клеток и определяет еще более неблагоприятный прогноз у имеющих ее пациентов [4]. Для *BRAF* мутированных опухолей наиболее характерна правосторонняя локализация первичной опухоли, наличие в опухоли муцинозного компонента, диссеминация по брюшине и поражение отдаленных лимфатических узлов [5]. В 20% случаев мутация *BRAF* сочетается с MSI фенотипом опухоли, что открывает терапевтические возможности для применения ингибиторов иммунных контрольных точек [6]. Наличие *BRAF* мутации в опухоли, определяет ее резистентность к терапии анти-EGFR антителами [7]. В ретроспективном анализе 127 пациентов с мКРП с мутацией *BRAF* были показаны крайне низкие результаты по выживаемости без прогрессирования (ВБП) для первых трёх линий химиотерапии (медиана ВБП составила 6,3, 2,5 и 2,6 месяца соответственно). Выбор системной терапии на основе оксалиплатина или иринотекана не оказывал существенного влияния на ВБП в первой линии лечения (6,4 против 5,4 месяца,  $p = 0,99$ ) [8]. Неблагоприятный прогноз и агрессивное течение болезни при мКРП с мутацией *BRAF* привели к попыткам интенсификации терапии первой линии [9]. В исследовании TRIBE было показано, что назначение в качестве первой линии лечения комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом было связано с незначительным улучшением общей выживаемости для пациентов с мутацией *BRAF* по сравнению с комбинацией FOLFIRI плюс бевацизумаб ( $n = 28$ ) [10]. Однако, в последующем исследовании TRIBE2, в котором изучалась схема FOLFOXIRI плюс бевацизумаб с последующим повторным ее назначением после прогрессирования, не было отмечено преимуществ в выживаемости у в данной подгруппе пациентов, по сравнению с mFOLFOX6 плюс бевацизумаб, а затем FOLFIRI плюс бевацизумаб (по 33 пациента в каждой группе) [11]. Более того, в метаанализе 1697 пациентов из пяти клиниче-

ских исследований, сравнивающих триплет FOLFOXIRI плюс бевацизумаб с двухкомпонентной химиотерапией (FOLFOX или FOLFIRI) плюс бевацизумаб, более интенсивный режим лечения не улучшил выживаемость [12]. Также, в проведенных исследованиях было показано, мутации *BRAF* не связаны с резистентностью к антиангиогенной терапии [13]. В рандомизированном исследовании II фазы FIRE 4.5 сравнивалась эффективность режима FOLFOXIRI с бевацизумабом или цетуксимабом в качестве терапии первой линии при мКРП с мутацией *BRAF*. Не было выявлено статистически значимых отличий в ЧОО между группами, однако, медиана ВБП была выше при применении FOLFOXIRI и бевацизумаба (10,1 месяца) по сравнению с FOLFOXIRI и цетуксимаба (6,3 месяца) [14]. На основании полученных данных комбинации FOLFOXIRI и FOLFOX с бевацизумабом долгое время оставались стандартом первой линии лечения пациентов мКРП с мутацией в гене *BRAF*.

Появление *BRAF* ингибиторов изменило терапевтический ландшафт схем при данном подтипе колоректального рака. В рандомизированном исследовании III фазы BEACON CRC у 665 пациентов с мКРП с мутацией *BRAF* сравнивали терапию второй или третьей линией триплетом анти-*BRAF*/*MEK*/*EGFR* (энкорафениб, биниметиниб и цетуксимаб), дуплетом анти-*BRAF*/*EGFR* (энкорафениб и цетуксимаб) и контрольную группу (терапия по выбору врача — цетуксимаб плюс иринотекан или FOLFIRI). Частота объективных ответов составила 26,8% в группе тройной таргетной терапии, 19,5% в группе дуплетной таргетной блокады и 1,8% в контрольной группе. Медианы ВБП составили 4,5, 4,3 и 1,5 месяца соответственно. Медиана ОВ не различалась между группами с таргетной терапией и составила 9,3 месяца, в контрольной группе 5,9 месяца [15].

Полученные результаты определили необходимость изучения эффективности таргетного воздействия в отношении белка *BRAF* в первой линии лечения, однако, понимая скромные результаты только таргетной блокады упор был сделан в отношении ее комбинации с химиотерапией.

В 2025 году были опубликованы результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования III фазы BREAKWATER –пациенты с мКРП с мутацией *BRAF* V600E, ранее не получавшие лечение, были рандомизированы в группы, энкорафениб и цетуксимаб, энкорафениб, цетуксимаб + mFOLFOX6 или стандартную терапию (преимущественно, FOLFOX с бевацизумабом). Всего в иссле-

дование было включено 637 пациентов. ЧОО была значимо выше в группе энкорафениб, цетуксимаб + mFOLFOX6, по сравнению со стандартной терапией (60,9% против 40,0%; отношение шансов (ОШ) 2,443; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,403–4,253;  $p = 0,0008$ ), [16] медиана ВБП в группе энкорафениб, цетуксимаб + mFOLFOX6 была значимо выше, чем в группе стандартной терапии –12,8 против 7,1 месяцев (отношение рисков (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,41–0,68;  $p < 0,001$ ). В промежуточном анализе медиана ОВ, также была значимо выше при использовании режима энкорафениб, цетуксимаб + mFOLFOX6 по сравнению со стандартной терапией — 30,3 против 15,1 месяцев (ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63;  $p < 0,001$ ). Частота серьёзных нежелательных явлений во время лечения составила 46,1% при использовании энкорафениба и цетуксимаба + mFOLFOX6 и 38,9% при стандартной терапии [17]. Данный режим также внесен в рекомендации NCCN в 2024, ESMO в 2025, RUSSCO в 2024 году и проект клинических рекомендаций Минздрава России [18]. Однако имплементация данной схемы в РФ ограничена доступностью энкорафениба, что требует изучения комбинации альтернативных BRAF ингибиторов с химиотерапией в данной популяции пациентов.

**Цель исследования:** изучить эффективность и переносимость терапии по схеме FOLFOX с дабрафенибом и цетуксимабом/панитумумабом в 1 линии терапии мКРП с мутацией в гене BRAF и MSS фенотипом.

**Материалы и методы:** Дизайн исследования: нерандомизированное многоцентровое несравнительное исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности терапии комбинации режима FOLFOX с дабрафенибом и анти-EGFR в первой линии лечения мКРП с мутацией в гене BRAF и MSS фенотипом. В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: наличие добровольно подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании, мужчины и женщины в возрасте от 18 лет, гистологически подтверждённая аденокарцинома толстой кишки, метастатический неоперабельный рак толстой кишки, удовлетворительная функция кровотока и основных показателей внутренних органов, наличие измеряемых проявлений болезни в соответствии с критериями RECIST 1.1, отсутствие противоопухолевого системного лечения по поводу рака толстой кишки. Возможно включение пациентов при прогрессировании после адъювантной химиотерапии, если прогрессирование зарегистрировано не ранее, чем через 12 месяцев с даты последнего курса, первичная опухоль удалена или носит бессимптомный характер, отсутствие нейропатии 2 и более степени, отсутствие в опухоли MSI или dMMR, статус по шкале ECOG 0–2. Критерии исключения: наличие любой другой злокачественной опухоли, за исключением радикально пролеченного базальноклеточного рака, рака шейки матки *in situ*, в настоящее время либо в течение 5 лет до включения в исследование, беременные и кормящие женщины, пациенты-мужчины и пациенты-женщины с сохранённым репродуктивным потенциалом,

отказывающиеся применять адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования, пациенты, имеющие ВИЧ-инфекцию, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев, наличие заболевания или состояния, препятствующие, по мнению исследователя, участию пациента в исследовании.

Первичный критерий эффективности: частота объективных ответов (оценивается как на ITT (intent to treat — проведен хотя бы один прием препарата) и на PP (per protocol — проведена оценка эффекта). Вторичные критерии: выживаемость без прогрессирования, время наступления объективного ответа, длительность объективного ответа, частота контроля болезни, общая выживаемость, частота нежелательных явлений (по критериям NCI CTCAE 5.0), частота нежелательных явлений 3–4 степени, частота редукции доз и отмены препаратов, биомаркерные исследования по оценке причин резистентности.

Терапия в рамках исследования: Оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> 2-часовая инфузия в 1-й день, кальция фолиат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup>/сут.) 1 раз в 2 недели, дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно, панитумумаб 6 мг/кг в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели или цетуксимаб 500 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 1 день 1 раз в 2 недели. В первой линии лечения проводится 8 курсов, с дальнейшим переходом в случае контроля болезни на терапию дабрафениб, цетуксимаб или панитумумаб, которая проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Статистическая гипотеза: нулевая гипотеза — частота объективных ответов 40%, альтернативная гипотеза — частота объективных ответов 60%. Для принятия альтернативной гипотезы, при ошибке первого рода 0,05, мощности исследования 90% в необходимо включить в исследование 64 пациента.

Для расчета выживаемости планируется применять метод Каплана-Майера. Статистический анализ произведен с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По состоянию на 21.10.2025 года в исследование включено 13 пациентов с мКРП, соответствующих критериям включения. Медиана времени наблюдения составила 4,0 месяца (мин. 2 мес. — макс. 19 мес.; 1,4). Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 66 лет (мин. 36–макс. 79;  $\sigma$ -4). Женщин 11 (84,6%), мужчин 2 (15,4%). Исходно метастатический характер заболевания имели 12 пациентов (92,3%). Никто из пациентов, включенных в исследование, не получал адъювантную химиотерапию и не имел хирургического удаления метастазов в анамнезе. Более 3 сай-



тов метастазирования отмечено у 2 (15,4%) пациентов. Соматический статус по шкале ECOG 0 баллов на момент включения в исследование зарегистрирован у 3 пациентов (23,1%), ECOG 1 балл — 9 (69,2%), ECOG 2 балла у 1 пациента (7,7%).

Частичный опухолевый ответ (ЧОО) достигнут у 6 пациентов. Частота объективных ответов в ИТТ популяции ( $n = 6/13$ ) составила 46,1%; на РР популяции — 6/10 (76,9%).

**Таблица 1. Характеристика пациентов,  $n=13$**

Показатель	Комбинация FOLFOX с дабрафенибом и анти-EGFR ( $n = 13$ )	
	$n$	%
Возраст (мин.-макс., $\sigma$ )	66 (36–79, 4)	
пол	женский	11 84,6%
	мужской	2 15,4%
показатель T	2	1 7,7%
	3	9 69,2%
	4	3 23,1%
показатель N	0	2 15,4%
	1	10 76,9%
	2	1 7,7%
показатель M	0	1 7,7%
	1	12 92,3%
Удаление первичной опухоли	не выполнялось	10 76,9%
	выполнялось	3 23,1%
Степень дифференцировки G	2	8 61,5%
	3	4 30,8%
	4	1 7,7%
Муцинозная аденокарцинома	3 23,1%	
HER2 позитивная	0 0,0%	
Адьювантная химиотерапия	0 0,0%	
Удаление метастазов	не выполнялось	13 100%
	выполнялось	0 0,0%
количество органов, пораженных метастазами	1	5 38,5%
	2	6 46,2%
	3 и более	2 15,4%
Метастазы в печени	8 61,5%	
Метастазы в легких	3 23,1%	
Метастазы по брюшине	8 61,5%	
Метастазы в забрюшинные лимфоузлы	4 30,8%	
Метастазы в лимфоузлы средостения	1 7,7%	
Метастазы в селезенку	1 7,7%	
Асцит	2 15,4%	
Статус по шкале ECOG	0	3 23,1%
	1	9 69,2%
	2	1 7,7%

Один пациент умер после 2 курсов лечения от перфорации опухоли, 1 пациент прекратил лечение из-за токсичности после 1-го курса. У 4 пациентов зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса (40%), контроль болезни достигнут у 10 (76,9%) пациентов. Медиана времени до наступления ЧОО с момента начала лечения составила 2 месяца (2,0–4,0).

Токсичность описана у 13 (100%) пациентов в нашем исследовании. Всего на момент анализа данных зарегистрировано 39 нежелательных явлений (НЯ) всех степеней, из них случаев НЯ I–II степени — 32 (82%), III–IV степени — 7 (18,0%) (табл. 2). Кожная токсичность в виде акнеподобной сыпи развилась у 11 пациентов (84,6%), из них степени I–II — у 10 пациентов (76,9%), III степени — у 1 пациента (7,6%). Кожная токсичность I–II степени развивалась в среднем после 3 курса лечения (1–4), акнеподобная сыпь III степени развилась у пациента после 2 курса и потребовала перерыва в ведении анти-EGFR. Неврологическая токсичность (периферическая нейропатия) отмечена у 4 (30,7%) пациентов, все ее случаи были степени I и не привели к отмене оксалиплатина или редукции его дозы. Неврологическая токсичность развивалась в среднем после 4 (3–6) курса. Нейтропения всех степеней отмечалась у 7 (53,8%) пациентов, I–II степени — у 5 (38,4%) пациентов и привела в 1 (7,6%) случае к увеличению межкурсового интервала с последующей редукцией доз цитостатиков на 1 ступень. Нейтропения III–IV степени развилась у 2 (15,3%) пациентов, привела к увеличению интервалов и редукции доз цитостатиков в обоих случаях. Анемия I степени зарегистрирована у 1 (7,6%) пациента, не потребовала перерыва в лечении и редукции доз. Диарея всех степеней отмечена в межкурсовом интервале у 3 (23,0%) пациентов, у 2 (15,3%) — степени I–II, не приводила к редукции доз и увеличению интервалов, у 1 (7,6%) пациента — степени III, потребовала увеличения межкурсового интервала. Тошнота I–II степени зафиксирована у 2 (15,3%) пациентов, купирована антиэметиками. Пирексия всех степеней наблюдалась у 4 (30,7%), I–II степени — у 2 (15,3%) пациентов, купировались семидневным перерывом приема дабрафениба, III–IV степени — у 2 (15,3%) пациентов, в 1 (7,6%) случае привела к полной отмене препарата после 1-го курса. Астения всех степеней отмечалась у 7 (53,8%) пациентов, I–II степени — у 6 (46,1%), III степени — у 1 (7,6%) пациента, потребовала увеличения межкурсового интервала.

**Таблица 2. Осложнения на фоне лечения**

Токсичность	Осложнения	
	$n$	%
Токсичность	I–II степени	32 82,0%
	III–IV степени	7 18,0%
	Всех степеней	39 100%

## ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в мире проводится клиническая оценка эффективности и переносимости нового режима лечения пациентов с метастатическим КРР и мутацией в гене BRAF.

Небольшое число включенных в исследование пациентов и короткий срок наблюдения не позволяют высказаться об окончательных результатах, однако, при промежуточном анализе обращает на себя внимание высокая ЧОО (60%), у 10 пациентов (76,9%) достигнут контроль над заболеванием, что соответствует данным исследования BREAKWATER.

Токсичность режима достаточно высокая, отмечается 100% пациентов, токсичность III–IV степени отмечена лишь у 13%. Тем не менее, режим требует серьезного сопровождения пациентов, своевременного мониторинга и управления НЯ, назначения сопроводительной терапии. Только одному из включенных в исследование пациентов, потребовалась полная отмена таргетной терапии. В исследовании BREAKWATER также показана высокая частота развития НЯ — у 100% пациентов в исследуемой группе, а III–IV степени — у 78,4% [17].

Летальный случай в нашем исследовании произошел после 2 курсов FOLFOX + цетуксимаб и дабрафениб у пациентки 78 лет с раком восходящей ободочной кишки сT4bN1M1, метастазами в печени, забрюшинных лимфатических узлах, лимфатических узлах средостения. На момент начала лечения соматический статус по шкале ECOG 0 баллов. Первый курс пациентка перенесла с явлениями кожной токсичности в виде акнеподобной сыпи I степени, пирексией I степени. Второй курс проведен в запланированные сроки с кожной токсичностью III степени, которая потребовала назначения местного лечения и увеличения межкурсового интервала на 1 неделю. Накануне проведения третьего курса пациентка отметила боли в животе, которые на момент госпитализации стали носить интенсивный характер. При обследовании в условиях стационара заподозрена перфорация полого органа, и пациентка по экстренным показаниям прооперирована, при ревизии брюшной полости выявлена перфорация

восходящей ободочной кишки, признаки разлитого перитонита. Участок кишки с перфорацией резецирован, сформирована илеостома, выполнена санация и дренирование брюшной полости. Пациентка переведена в отделение реанимации, где через три дня наступила ее смерть от нарастающей полиорганной недостаточности. При плановом гистологическом исследовании резецированного участка толстой кишки: стенка толстой кишки с изъязвлениями, некротическими изменениями, морфологическими признаками перитонита. Обнаружены единичные структуры резидуальной опухоли урТ3, урN0 (0/4), R0. По модифицированной шкале Райана для оценки опухолевого регресса (Modified Ryan Scheme for Tumor Regression Score) — 1 балл, почти полный регресс опухоли. Таким образом, летальный исход не связан с осложнениями проводимой лекарственной терапии, а является следствием осложнения опухолевого процесса на фоне его ответа на лечение.

Требуется продолжить набор пациентов в наше исследование и наблюдение за ними для дальнейшей оценки и интерпретации данных.

## ВЫВОДЫ

Комбинация режима FOLFOX с дабрафенибом и цетуксимабом/панитумумабом при первичном анализе демонстрирует управляемый профиль токсичности и высокую частоту контроля над заболеванием.

**Таблица 3. Виды токсичности (n = 13)**

Токсичность	Всего случаев, n (%)	Степень I–II, n (%)	Степень III–IV, n (%)	Перерыв по токсичности, n (%)	Отмена лечения по токсичности, n (%)
Кожная токсичность	11 (84,6)	10 (76,9%)	1 (7,6%)	1 (7,6%)	0
Нейротоксичность	4 (30,7%)	4 (30,7%)	0	0	0
Нейтропения	7 (53,8%)	5 (38,4%)	2 (15,3%)	3 (23%)	0
Анемия	1 (7,6%)	1 (7,6%)	0	0	0
Диарея	3 (23,0%)	2 (15,3%)	1 (7,6%)	1 (7,6%)	0
Тошнота	2 (15,3%)	2 (15,3%)	0	0	0
Пирексия	4 (30,7%)	2 (15,3%)	2 (15,3%)	3 (23%)	1 (7,6%)
Астения	7 (53,8%)	6 (46,1%)	1 (7,6%)	1 (7,6%)	0

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Cohen R., Pudlzarz T., Delattre J.F., et al. Molecular targets for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):2350. <https://doi.org/10.3390/cancers12092350>
4. Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin. Cancer Res* 2014;20:5322–5330. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0332>
5. Tran B., Kopetz S., Tie J., et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117:4623–4632. <https://doi.org/10.1002/cncr.26086>
6. Overman M., Lonardi S., Wong K., et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal. *Cancer J Clin Oncol* 2018;36:773–779. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>
7. Cremolini C., Morano F., Moretto R., et al. Negative hyper-selection of metastatic colorectal cancer patients for anti-EGFR monoclonal antibodies: The PRESSING case-control study. *Ann Oncol* 2017;28:3009–3014. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx546>
8. Morris V., Overman M.J., Jiang Z.Q., et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13(3):164–71. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.06.001>
9. Taieb J., Lapeyre-Prost A., Laurent Puig P., Zaanan A. Exploring the best treatment options for BRAF-mutant metastatic colon cancer. *Br J Cancer* 2019;121(6):434–442. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0526-2>
10. Loupakis F., Cremolini C., Antoniotti C., et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): Updated survival results and final molecular subgroups analyses. *J Clin Oncol* 2015;33:3510. [https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15\\_suppl.3510](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3510)
11. Cremolini C., Antoniotti C., Lonardi S., et al. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the 1st- and 2nd-line treatment of unresectable mCRC. *Ann Oncol* 2019;37:3058. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz183.005>
12. 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* 2021;38:3314–3324. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01225>
13. Ince W.L., Jubb A.M., Holden S.N., et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:981–989. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji174>
14. 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 <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01420.suppl>
15. Tabernero 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;39:273–284. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>
16. Kopetz S., Yoshino T., Van Cutsem E., et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2025;31(3):901–908. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03443-3>
17. Elez E., Yoshino T., Shen L., et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2025;392(24):2425–2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501912>
18. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и соавт. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):266–325. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>.  
Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. Practical Recommendations, Part 1.1. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):266–325 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Е.С. Кузьмина, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин:** разработка концепции научной статьи, анализ работы, внесение ценного интеллектуального вклада.

**Е.М. Полянская, И.А. Покатаев, М.А. Лядова, Т.Г. Антонова, С.А. Партс, М.А. Полянский, Л.Г. Жукова, П.С. Феоктистова, К.С. Гречухина, Е.В. Глазкова, А.Б. Райс, В.И. Евдокимов, Д.Л. Строяковский:** составление черновика рукописи, подготовка рукописи к печати.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

#### ORCID АВТОРОВ

Кузьмина Евгения Сергеевна  
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>

Федянин Михаил Юрьевич  
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Трякин Алексей Александрович  
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Полянская Елизавета Максимовна  
<https://orcid.org/0000-0001-7193-1169>

Покатаев Илья Анатольевич  
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Лядова Марина Александровна  
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Антонова Татьяна Галяутдиновна  
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>

Партс Сергей Адольфович  
<https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>

Полянский Максим Александрович  
<https://orcid.org/0009-0002-4402-5579>

Жукова Людмила Григорьевна  
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Феоктистова Полина Сергеевна  
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>

Гречухина Катерина Сергеевна  
<https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>

Глазкова Елена Владимировна  
<https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>

Райс Анастасия Биккаровна  
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>

Евдокимов Владимир Игоревич  
<https://orcid.org/0000-0002-0591-7921>

Строяковский Даниил Львович  
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>