

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-068>

Лечение пациентов RAS-мутированным колоректальным раком с метастатическим поражением легких

К. И. Мурзаханова^{1,2}, О. А. Кузнецова¹, Г. Г. Макиев¹, Д. О. Липатов¹, Ю. В. Ерошин¹, Д. Х. Худоеров¹, А. А. Трякин¹

¹ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Карина Ильгизовна Мурзаханова karina.murzaxanova@mail.ru

Резюме

Цель: представить и проанализировать клинические результаты лечения пациентов с RAS-мутированным метастатическим колоректальным раком на основе двух наблюдений, оценив эффективность проведенных схем системной терапии, а также продемонстрировать факторы, влияющие на тактику лечения и ответ опухоли. Представленные случаи продемонстрировали необходимость в поиске новых маркеров и в персонализированном подходе к терапии у пациентов с колоректальным раком. Полученные наблюдения были сопоставлены с актуальными данными литературы, что позволяет продемонстрировать практическую значимость индивидуализированного подхода к лечению пациентов с RAS-мутированным метастатическим колоректальным раком.

Ключевые слова: KRAS-мутации, метастатический колоректальный рак, анти-VEGF терапия

Для цитирования: Мурзаханова К.И., Кузнецова О.А., Макиев Г.Г. и соавт. Лечение пациентов RAS-мутированным колоректальным раком с метастатическим поражением легких. Злокачественные опухоли 2026;16(1):108–117. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-068>

Treatment of patients with RAS-mutated colorectal cancer with lung metastases

K. I. Murzakhanova^{1,2}, O. A. Kuznetsova¹, G. G. Makiev¹, D. O. Lipatov¹, Yu. V. Eroshin¹, D. H. Khudoerov¹, A. A. Tryakin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 BARRIKADNAYA ST., Moscow 125993, Russia

Contacts: Karina Ilgizovna Murzakhanova karina.murzaxanova@mail.ru

Abstract

Objective: to present and analyze the clinical treatment outcomes of patients with RAS-mutated metastatic colorectal cancer based on two case reports, assessing the efficacy of systemic therapy regimens, and demonstrating factors influencing treatment strategy and tumor response. These cases demonstrate the need for new markers and a personalized approach to therapy in patients with colorectal cancer. These observations were compared with current literature data, demonstrating the practical value of an individualized approach to treating patients with RAS-mutated metastatic colorectal cancer.

Keywords: KRAS mutations, metastatic colorectal cancer, anti-VEGF therapy

For citation: Murzakhanova K.I., Kuznetsova O.A., Makiev G.G., et al. Treatment of patients with RAS-mutated colorectal cancer with lung metastases. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2026;16(1):108–117 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-068>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно актуальным данным GLOBOCAN, колоректальный рак (КРР) занимает третье место среди наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире, составляя 10% от всех случаев, и является второй по частоте причиной смертности от злокачественных опухолей (9,4%) [1]. Различные факторы, такие как возраст и наличие хронических заболеваний, способствуют увеличению риска развития этой патологии [2]. Согласно эпидемиологическим данным, на момент диагностики у 21% пациентов имеется генерализованный процесс с пятилетней выживаемостью на уровне 14% [3].

Терапевтические достижения в области метастатического КРР за последние 20 лет значительно увеличили общую выживаемость (ОВ) с 10 до более чем 20 месяцев. Увеличение показателей ОВ обусловлено применением таргетной терапии, которая применяется в сочетании с современными цитотоксическими средствами (включая оксалиплатин, иринотекан, капецитабин) [4]. Оптимизация подходов к системному лечению КРР обусловлена пониманием молекулярно-генетических особенностей опухоли. Так, обязательное тестирование перед началом первой линии терапии включает в себя определение статуса мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, фенотипа MSI. Однако в настоящее время накоплено достаточное количество данных для определения гиперэкспрессии HER2 и амплификации *ERBB2*, мутаций *POLE/POLD1*, слияний *NTRK1/2/3* и некоторых других таргетируемых альтераций для применения специфической терапии на последующих линиях лечения.

Согласно данным TCGA, наиболее частым онкогенным событием при колоректальных карциномах является наличие мутаций генов семейства *RAS* (около 45% случаев) [5]. Основными членами этого семейства являются гены *KRAS* и *NRAS*. В распространенном КРР мутации *KRAS* выявляются примерно в 40% случаев особенно в экзоне 2, кодонах 12 (70–80%) и 13 (15–20%). Мутации *NRAS* встречаются у 3–5% пациентов. Опухоли с мутациями *KRAS* и *NRAS* демонстрируют схожие паттерны метастазирования, а именно то, что их распространение часто бывает гематогенным (преимущественно с метастазированием в печень и легкие) и имплантационным (с распространением по брюшине). Кроме того, наличие мутаций в генах *RAS* в КРР коррелирует с худшей ОВ по сравнению с диким типом в генах *RAS*, *BRAF* (14 месяца против 23,5 месяцев соответственно). Различий в выживаемости пациентов с *NRAS* и *KRAS* мутациями не отмечается [6].

Известно, что мутационный статус опухоли влияет и на клиническое течение заболевания. Например, наличие у пациента мутации V600E в гене *BRAF* несет более высокий риск обнаружения метастазов по брюшине, а также обуславливает наименее благоприятный прогноз пациентов. Наличие гиперэкспрессии/амплификации *ERBB2* ассоциировано с более высокой вероятностью вторичного поражения головного мозга (в 4 раза выше по сравнению

с отсутствием альтераций *ERBB2*). Для *RAS*-мутированного КРР также есть клинические особенности. Например, в исследовании Pereira et al., в которое было включено 494 пациента, было продемонстрировано, что у пациентов с *KRAS* мутированным КРР чаще развиваются легочные, нежели печеночные метастазы. Также при наличии мутации в гене *KRAS* риск развития легочных метастазов повышается в 1,9 раза по сравнению с диким типом гена *KRAS*. Среди всех пациентов с *RAS* мутированным КРР метастазы в легких встречаются в 16% случаев, без мутации *RAS* этот показатель равен 9% [7].

Прямое ингибирование онкогенных мутантов *KRAS* стало возможным благодаря аллель-специфичным малым молекулам. В частности, разработаны ковалентные ингибиторы *KRAS*G12C (соторасиб, адаграсиб), которые необратимо связываются с цистеином, появляющимся при мутации G12C и стабилизируют активное состояние онкопротеина. В клинических исследованиях II фазы у ранее леченных пациентов с мКРР эти препараты продемонстрировали ограниченную моноактивность: объективный ответ наблюдался лишь у ~10–20% больных. Основной причиной умеренной эффективности является реактивация сигнального пути *RAS*/MAPK через обратную связь с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR). Поэтому ныне реализуются комбинированные подходы «вертикального» торможения пути *RAS*-MAPK: добавление к ингибитору *KRAS* G12C анти-EGFR антитела значительно повышает эффективность терапии [8].

Кроме того, разрабатываются препараты для других частых вариантов гена *KRAS*. Мутации G12D и G12V составляют до половины всех *KRAS*-мутаций при КРР, поэтому ведутся поиски ингибиторов, способных напрямую блокировать и эти онкопротеины. Например, нековалентный ингибитор MRTX1133 (*KRAS* G12D) обладает пикомолярной аффинностью к мутантному белку и высокоселективно (> 700 x) распознаёт его активные и неактивные конформации, подавляя рост *KRAS* G12D леточных линий *in vitro* и вызывает регрессию опухолей в доклинических моделях. Помимо малых молекул исследуются и другие методики направленного воздействия на *KRAS*-мутанты — от ингибирования вспомогательных мишеней сигнального каскада (SHP2, SOS1 и др.) до иммунотерапевтических подходов (вакцины, TCR-T-клетки), нацеленных на неоантигены *KRAS* G12D/V. Совокупность этих достижений формирует новую парадигму персонализированной терапии при *RAS*-мутированном КРР [9].

Так же можно упомянуть рандомизированное исследование III фазы LEAP-017, где комбинация ленватиниб + пембролизумаб была оценена у ранее леченных больных со статусом MSS мКРР. В поданализе было обнаружено, что отсутствие метастазов в печени ассоциировалось с тенденцией к повышению эффективности ленватиниба + пембролизумаба (улучшение медианы ОВ и ВБП), тогда как при наличии метастазов в печени существенного эффекта не отмечено [10].

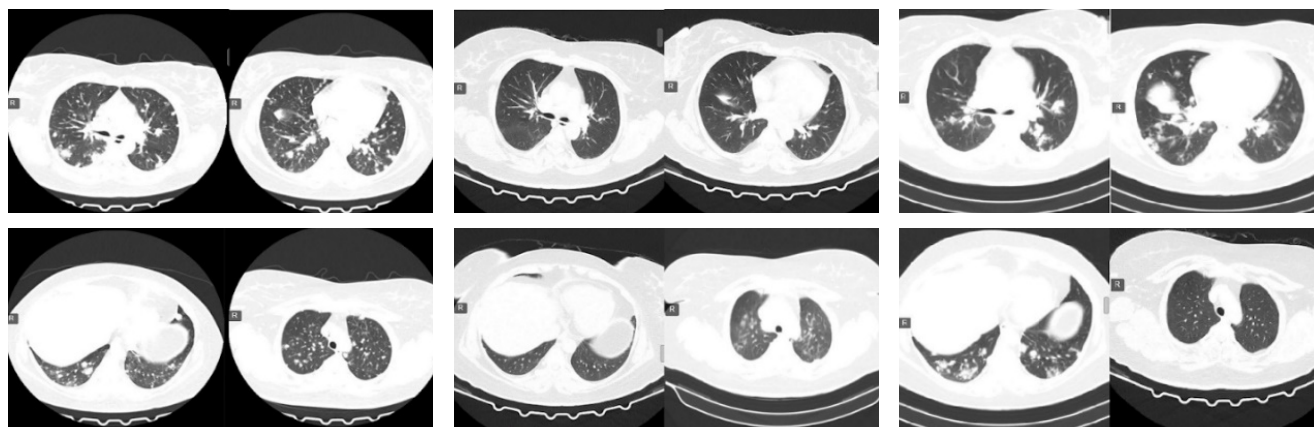
В ряде работ было продемонстрировано, что пациенты с КРР и изолированным поражением легких — наиболее благоприятная группа пациентов. В отличие от других отдаленных метастазов (печень, брюшина и т. д.), метастазы в легких растут относительно медленно и имеют самый благоприятный прогноз [11]. Кроме того, в случае олигометастатического процесса пациентам может быть предложено их локальное лечение (хирургия, стереотаксическая лучевая терапия). NCCN рекомендуют резекцию метастазов в легких у пациентов, перенесших радикальную (R0) резекцию первичной опухоли, имеющих достаточный кардиопульмональный резерв, технически резектабельное состояние и не имеющих экстраторакальных метастазов [12]. Хотя хирургическая резекция изолированных метастазов в легких является единственным радикальным вариантом лечения для отдельных пациентов, нет данных клинических исследований, которые могли бы служить руководством для практики. Системная лекарственная терапия при распространенном процессе остается основным методом лечения [13].

В данной статье мы описываем результаты лечения в НМИЦ онкологии имени Блохина двух пациентов с RAS-мутированным КРР с метастатическим поражением легких.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка А., 46 лет. В марте 2023 г. отметила жалобы на боль в пояснице и в области прямой кишки. Было проведено обследование по месту жительства (Республика Дагестан, город Махачкала). При колоноскопии было выявлено опухолевое образование на 9 см от анального края, просвет кишки щелевидно сужен до 4 мм. Выполнена биопсия, по данным гистологического исследования — аденокарцинома кишечного типа. МРТ органов малого таза (ОМТ) от 21.04.2023: МР-картина опухоли средне- и верхнеампулярного отдела прямой кишки (стадия T4a, N2b, Mx, EMVI+, CRM+). По данным КТ органов грудной клетки (ОГК) и брюшной полости (ОБП) (05.05.2023) в легких были выявлены множественные разнокалиберные метастатические очаги, наиболее крупные в S9 справа размерами 1,3 × 1,2 см, в S7 слева размерами 1,1 × 1,0 см (рис. 1А).

Очаги были признаны нерезектабельными, в связи с чем с мая по август 2023 года пациентке было проведено 8 курсов химиотерапии первой линии по схеме FOLFOXIRI. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена мутация гена *KRAS* G12A, MSS), в связи с чем на 4-м курсе к химиотерапии был добавлен препарат бевацизумаб. После 4-го курса определялся



05.05.2023

А

31.08.2023

В

25.03.2024

С

Рисунок 1. А. КТ ОГК от 05.05.2023: множественные разнокалиберные метастатические очаги, наиболее крупные в S9 справа размерами 1,3 × 1,2 см, в S7 слева размерами 1,1 × 1,0 см. В. КТ ОГК от 31.08.2023: полный регресс ранее определявшихся метастатических очагов в легких после 8 циклов химиотерапии. С. КТ ОГК от 25.03.2024: бурное прогрессирование очагов в легких: рост ранее определявшихся и появление новых.

Figure 1. A. Computed tomography of the chest dated 05.05.2023: multiple metastatic foci of various sizes, the largest in S9 on the right measuring 1.3 × 1.2 cm, in S7 on the left measuring 1.1 × 1.0 cm. B. Computed tomography of the chest dated 08/31/2023: complete regression of previously identified metastatic foci in the lungs after 8 cycles of chemotherapy. C. Computer tomography tomography of the chest dated 03/25/2024: rapid progression of foci in the lungs: the growth of previously identified and the appearance of new ones.

частичный регресс опухолевых проявлений: размеры и количество всех ранее определяемых множественных метастатических очагов в паренхиме обоих легких уменьшилось, при этом большая часть очагов перестали четко визуализироваться (рис. 1B).

По окончании 8 курсов (31.08.2023) в легких опухолевые очаги достоверно не определялись. Первичная опухоль по данным МРТ была представлена объемным образованием с нарастанием фиброзных изменений и уменьшением размеров лимфатических узлов (МРТ стадия T4a, N2b, Mx, EMVI+, CRM+, TRG3).

В связи с тем, что единственным проявлением болезни осталась первичная опухоль прямой кишки, было принято решение о проведении лучевой терапии (ДЛТ СД 25 Гр) с продолжением поддерживающей терапии капецитабин + бевацизумаб с дальнейшим решением вопроса о необходимости хирургического лечения.

С 13.12.2023 по 19.12.2023 гг. проведен курс дистанционной лучевой терапии на область первичной опухоли

прямой кишки (СД 25 Гр за 5 фракций). Поддерживающая терапия капецитабин + бевацизумаб продолжалась до февраля 2024 года.

При контрольном обследовании от 22.03.2024 г. по данным МРТ первичная опухоль сохранялась прежних размеров с нарастанием фиброзного компонента. Предполагалось, что у пациентки единственным остаточным проявлением процесса является первичная опухоль, в связи с чем было предложено хирургическое лечение. Однако при дальнейшем обследовании (при отсутствии клинических проявлений) по данным КТ ОГК, ОБП от 25.03.2024 было выявлено бурное прогрессирование процесса в виде появления новых множественных метастазов в обоих легких, увеличения размеров медиастинальных лимфоузлов и лимфоузлов в корнях легких, а также отмечалось увеличение размеров забрюшинных лимфоузлов и лимфоузлов по ходу общих подвздошных сосудов (рис. 1С).

Было запланировано проведение химиотерапии второй линии по схеме FOLFIRI + бевацизумаб, однако еще

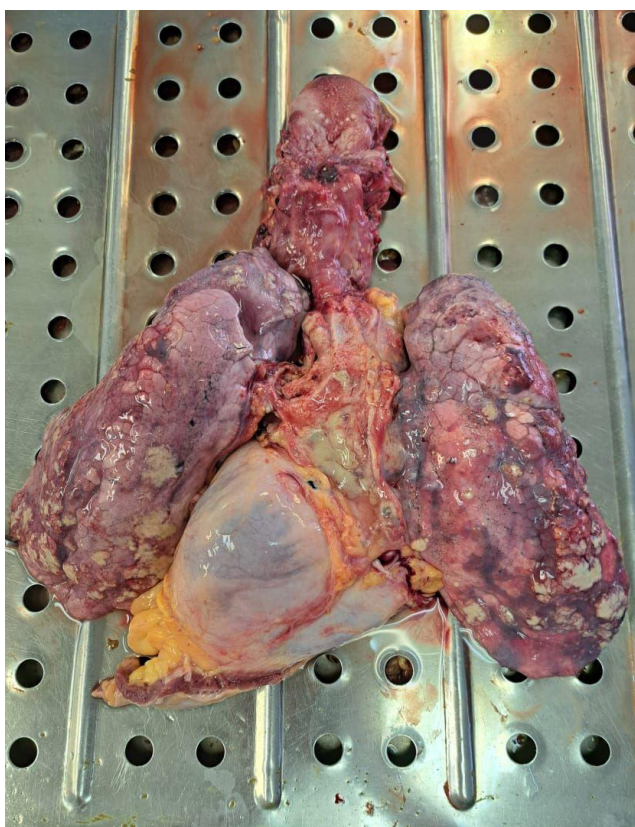


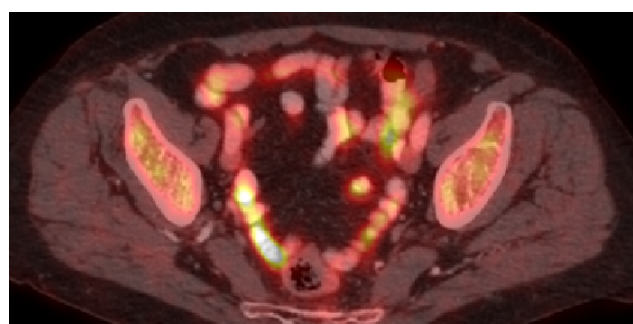
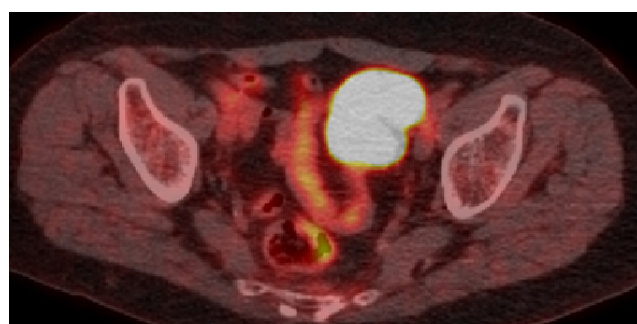
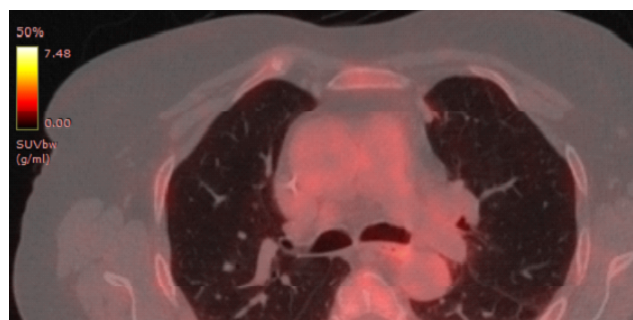
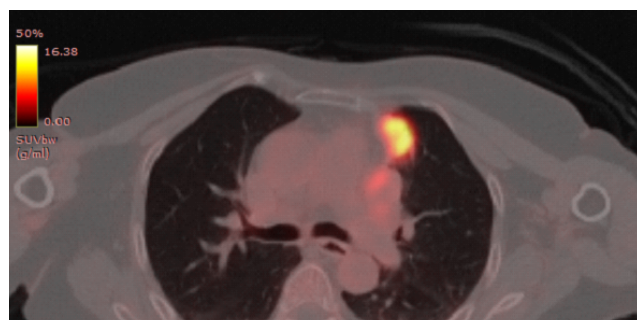
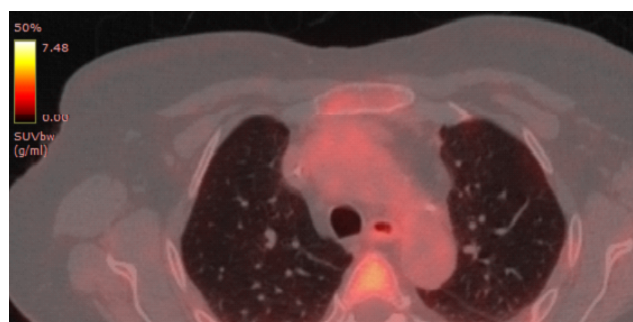
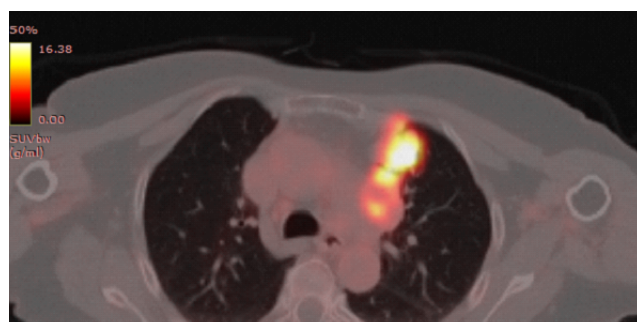
Рисунок 2. Органы дыхания при патологоанатомическом вскрытии: на разрезах под легочной плеврой и в толще ткани всех долей обоих легких имеются многочисленные (несколько десятков) округлые очаги роста белесовато-серой однородной ткани диаметром до 2,5 см, относительно четко отграниченные от окружающей ткани легких. В наиболее крупных из указанных очагов имеются участки размягчения и полости, заполненные вязкой мутной серо-желтой жидкостью.

Figure 2. Respiratory organs during pathoanatomic autopsy: on the incisions under the pulmonary pleura and in the tissue thickness of all lobes of both lungs, there are numerous (several dozen) rounded foci of whitish-gray homogeneous tissue with a diameter of up to 2.5 cm, relatively clearly delimited from the surrounding lung tissue. In the largest of these foci, there are areas of softening and cavities filled with a viscous cloudy gray-yellow liquid.

до начала терапии 28.03.2024 пациентка скончалась. При патологоанатомическом исследовании были выявлены метастазы аденокарциномы кишечного типа в легких и лимфатических узлах средостения, наблюдался некроз наиболее крупных метастазов в клетчатке средостения (рис. 2). Установленная причина смерти: бурное прогрессирование рака прямой кишки, распад множественных метастазов в легких и лимфатических узлах средосте-

ния, развитие медиастинита и спонтанного (первичного) перитонита, обусловленных прогрессированием заболевания.

Таким образом, после 8 циклов FOLFOXIRI + бевацизумаб был достигнут полный клинический ответ в легких, но спустя 7 месяцев поддерживающей терапии произошло бурное прогрессирование в виде роста и распада очагов в легких, что привело к смерти пациентки.



22.12.2023

A

02.06.2024

B

Рисунок 3. А. ПЭТ-КТ с от 22.12.2023-опухоль сигмовидной кишки, метастатическое поражение лимфоузлов средостения и левого легкого. **В.** ПЭТ-КТ с от 02.06.2024-полный метаболический ответ опухоли сигмовидной кишки и частичный регресс метастатического поражения.

Figure 3. A. PET-CT scan from 12/22/2023-tumor of the sigmoid colon, metastatic lesion of the lymph nodes of the mediastinum and the left lung. **B.** PET-CT scan from 06/02/2024 showed a complete metabolic response of the sigmoid colon tumor and partial regression of the metastatic lesion.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка Б., 73 года. В октябре 2023 года отметила возникновение одышки и немотивированной слабости. Самостоятельно обратилась за медицинской помощью и выполнению КТ ОГК по месту жительства (г. Кострома). Была выявлена опухоль верхней доли левого легкого, после чего была направлена в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина.

В декабре 2023 года была выполнена трансторакальная биопсия опухоли. Иммуногистохимическое исследование от 12.01.2024: аденокарцинома, метастаз колоректального рака. При проведении ПЭТ-КТ с 18-ФДГ от 22.12.2023 были обнаружены увеличенные сливающиеся лимфатические узлы средостения до 33х32 мм (рис. 3А). По данным колоноскопии от 12.01.2024 определена стенозирующая опухоль сигмовидной кишки. Выполнена биопсия опухоли, при гистологическом исследовании — аденокарцинома кишечного типа G2.

Было проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация гена *NRAS* Q61X в третьем экзоне, MSS.

С января по май 2024 было проведено 8 курсов химиотерапии по программе FOLFOXIRI + бевацизумаб, и при контрольном обследовании определялась полная регрессия первичной опухоли в сигмовидной кишке и частичная регрессия метастатических очагов в левом легком и лимфоузлах средостения (ПЭТ-КТ с ФДГ от 02.06.2024, рис. 3Б).

Учитывая резектабельность процесса, 10.07.2024 была выполнена торакоскопическая атипичная резекция верхней доли левого легкого и медиастинальная лимфодиссекция. Гистологическое исследование операционного материала (ткань легкого и один лимфоузел): морфологическая картина наиболее соответствует полному лечебному патоморфозу (TRG-1).

Пациентке была назначена поддерживающая терапия в режиме de Gramont + бевацизумаб, который она получила с июля по сентябрь 2024. Учитывая отсутствие прогрессирования заболевания, было принято решение об удалении первичной опухоли. 22.10.2024 г. пациентке была выполнена лапароскопическая резекция сигмовидной кишки с расширенной лимфаденэктомией. Гистологическое исследование от 22.10.2024: аденокарцинома сигмовидной кишки с признаками полного морфологического регресса после проведенной неoadъювантной полихимиотерапии (Mandard TRG-1). В 7 исследованных лимфатических узлах метастатический рост не обнаружен. Края резекции без элементов опухоли (урT0урN0 (0/7), R0). Учитывая отсутствие проявлений опухолевого процесса после оперативного вмешательства, пациентке было предложено динамическое наблюдение.

Однако при контрольном обследовании от 02.2025 (спустя полгода от окончания химиотерапии) было выявлено метастатическое поражение головного мозга (в черве мозжечка размерами до 2,2 × 1,9 см, в передних отделах

правой лобной доли размерами до 0,8 × 0,5 см, на границе нижней лобной извилины и верхней височной извилины справа размерами до 1,4 × 0,9 см) и правого надпочечника (размерами до 42 × 26 мм). В марте 2025 года пациентке провели курс стереотаксической конформной дистанционной лучевой терапии на ускорителе электронов Varian True Beam STx (СД 21 Гр). В апреле 2025 года проведен онкологический консилиум, где было принято решение о проведении 1-го курса 2-й линии химио-таргетной терапии в режиме FOLFIRI + бевацизумаб, учитывая распространенность опухолевого процесса, далее в мае 2025 года пациентке был проведен курс стереотаксической дистанционной лучевой терапии на метастатические очаги в правой лобной доле (СД 21 Гр), и на метастатический очаг в области червя мозжечка (СД 18 Гр). Учитывая общее состояние пациентки, положительную динамику по клиничко-лабораторным данным, было рекомендовано проведение 2-го курса 2-й линии химио-таргетной терапии. В настоящий момент пациентка получает лечение по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с RAS мутированным мКРР отсутствует возможность применения анти-EGFR-терапии, поэтому интенсификация химиотерапии рассматривается как способ улучшить исходы. Тройная схема FOLFOXIRI (5-ФУ, лейковорин, оксалиплатин и иринотекан) в комбинации с бевацизумабом продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с двойными режимами химиотерапии у таких больных. В частности, в исследовании TRIBE применение комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом в первой линии достоверно увеличивало медиану ВБП (около 12,2 месяца против 9,9 месяцев) и ОВ (28,9 месяца против 24,5 месяцев) по сравнению со стандартным двойным режимом с бевацизумабом. При этом подгрупповой анализ показал, что преимущество тройной терапии сохраняется и у пациентов с мутацией RAS — влияние лечения на исходы не зависело от статуса RAS [14].

Эти результаты подтверждены и в исследовании TRIBE2, где превосходство стратегии с начальным применением FOLFOXIRI с бевацизумабом (с последующей реиндукцией) над поэтапным использованием двойных схем также было продемонстрировано, независимо от молекулярного профиля опухоли [15].

Также обсуждается роль поддерживающей терапии при RAS-мутированном мКРР. После индукционной химиотерапии стандартной тактикой считается поддерживающая терапия фторпиримидинами с бевацизумабом для продления контроля над болезнью. Однако при мутации RAS вклад поддерживающего лечения в общую выживаемость остается неопределенным. Согласно мета-анализу 14 рандомизированных исследований, поддерживающие стратегии не приводят к улучшению ни ОВ, ни ВБП у пациентов с опухолями, несущими мутацию RAS.

Отмечается, что эффект поддерживающей терапии в большей степени выражен у пациентов с RAS-диким типом (например, в исследовании CAIRO3 комбинация капецитабина с бевацизумабом улучшила ОВ только в подгруппе RAS WT), тогда как при мутации RAS эффекта нет. Эти данные ставят под вопрос целесообразность поддерживающей терапии у RAS-мутированной подгруппы. Можно сказать, что наблюдение (период без лечения) может быть допустимым подходом без ухудшения исходов и с лучшим качеством жизни для пациентов [16].

Таким образом, метастатический КРП с мутациями RAS представляет собой наиболее распространённый клинический сценарий. При этом изолированное метастатическое поражение лёгких, в отличие от вторичного вовлечения печени или других органов, ассоциируется с более благоприятным прогнозом.

Оба клинических случая демонстрируют чувствительность опухолей к стандартной схеме химио-таргетной терапии (FOLFOXIRI + бевацизумаб). В первом наблюдении у пациентки был достигнут полный клинический ответ в лёгочных очагах при сохранении резидуальной первичной опухоли (TRG3 по данным МРТ после терапии и короткого курса ДЛТ). Во втором случае, напротив, зафиксирован полный регресс первичного очага с сохранением визуализируемых метастазов в лёгких, последующее хирургическое вмешательство подтвердило полный патоморфологический ответ как в первичной опухоли, так и в метастазах (TRG1). Примечательно, что, несмотря на выраженный ответ по критериям RECIST и гистологическим данным, у обеих пациенток впоследствии развилось прогрессирование: через 6 месяцев после завершения терапии FOLFOXIRI + бевацизумаб (на фоне поддерживающего лечения) в первом случае и через 9 месяцев — во втором. Эти наблюдения подчёркивают, что даже при изолированном лёгочном метастазировании и достижении полного клинико-морфологического ответа, традиционно считающихся благоприятными факторами, прогноз остаётся непредсказуемым. Данный клинический парадокс свидетельствует об отсутствии универсальных критериев, позволяющих достоверно оценивать исход у конкретного пациента.

Достижение полного клинического ответа метастатических очагов при системном лечении ставит перед клиницистами два важных вопроса: целесообразность хирургического удаления первичной опухоли и определение оптимальной стратегии дальнейшей лекарственной терапии. В стандартной клинической практике при изначально нерезектабельном процессе принято придерживаться следующего алгоритма. На первом этапе проводится интенсивная первая линия химиотерапии, которая может включать как двойные, так и тройные схемы в комбинации с таргетными препаратами. После 16–18 недель лечения осуществляется переход на поддерживающую терапию, которая продолжается до момента прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

В случае же конверсии опухолевого процесса в резектабельную форму стратегия претерпевает изменения. После выполнения радикального хирургического вмешательства пациенту показана послеоперационная химиотерапия, носящая условно-адъювантный характер. Согласно современным рекомендациям, продолжительность системной терапии в таком случае суммарно не должна превышать шести месяцев. При выборе режимов условно-адъювантной терапии предпочтение отдается комбинациям фторпиримидинов с оксалиплатином или монотерапии фторпиримидинами, в зависимости от индивидуальных особенностей клинического случая.

Второй клинический случай — это пример попытки проведения радикального лечения (сначала по поводу метастатического поражения, а далее — по поводу первичной опухоли) после проведения индукционной химиотерапии. Такая тактика обоснована, исходя из результатов рандомизированных работ и нерандомизированных исследований [17–19], что нашло отражение в зарубежных и отечественных консенсусных рекомендациях [20,21]. Проведение хирургического вмешательства с достижением R0-резекции позволяет повысить медиану общей выживаемости таких пациентов в 2–3 раза по сравнению с проведением лишь системной лекарственной терапии.

Первый описанный случай демонстрирует сложную клиническую ситуацию, когда выполнение метастазэктомии не планировалось ввиду исходно множественного характера поражения. Учитывая наличие убедительного количества данных об отсутствии необходимости проведения резекции первичной опухоли в случае неосложненного течения (риск непроходимости, кровотечение) [22,23], этой пациентке лечение опухоли в прямой кишке изначально не предполагалось. Однако, учитывая полный клинический ответ по очагам в легких и остаточную опухоль прямой кишки (CRM+), пациентке была проведена лучевая терапия с целью локального контроля. В рамках лечебной стратегии мы также рассматривали возможность хирургического удаления первичной опухоли при условии отсутствия признаков прогрессирования легочных метастазов. Следует отметить, что вопрос о необходимости удаления первичного очага у пациентов с метастатическим колоректальным раком, достигших полного регресса отдаленных метастазов на фоне системной терапии, остается дискуссионным в современной онкологии. Хотя радикальное удаление всех опухолевых очагов, включая первичный, теоретически является желательным, доказательная база для таких клинических сценариев остается ограниченной. В подобных случаях, когда достигается состояние, условно определяемое как резектабельное, хирургическое вмешательство может быть рассмотрено в качестве опции. Однако важно подчеркнуть, что в такой ситуации необходимо продолжение системной химиотерапии, поскольку локальное воздействие на метастатические очаги не проводилось, и мы не можем быть полностью уверены в отсутствии персистирующего заболевания. Возможно,

более обоснованным подходом было бы рассмотрение хирургического вмешательства только после продолжительного периода наблюдения (не менее 12 месяцев) и при наличии убедительных доказательств отсутствия метастатического процесса или продолжение поддерживающей химиотерапии фторпиримидинами после радикального удаления всех видимых проявлений заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ двух случаев метастатического КРР с мутациями *RAS* выявил ключевые клинические дилеммы. Несмотря на более благоприятный прогноз при изолиро-

ванном поражении легких и достижение полного ответа на терапию FOLFOXIRI + бевацизумаб, у обеих пациенток развилось раннее прогрессирование. Это подчеркивает необходимость поиска новых прогностических маркеров. Особую сложность представляет решение об удалении первичной опухоли при полном регрессе метастазов, требующее индивидуальной оценки рисков и продолжительности ответа. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейших исследований для оптимизации алгоритмов лечения, включая разработку критериев отбора пациентов для хирургического вмешательства и внедрение методов мониторинга минимальной остаточной болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Cañellas-Socias A., Sancho E., Batlle E. Mechanisms of metastatic colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024;21(9):609–625. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-00934-z>
3. American Cancer Society: About Colorectal Cancer (2022). [cited 4 November 2022]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about.html/>
4. Colon and Rectum SEER 5-Year Relative Survival Rates, 2011–2017. In: SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=20&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&series=9&sex=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on#tableWrap
5. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
6. Feng J., Hu Z., Xia X., et al. Feedback activation of EGFR/wild-type RAS signaling axis limits KRASG12D inhibitor efficacy in KRASG12D-mutated colorectal cancer. *Oncogene* 2023;42(20), 1620–1633. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02676-9>
7. Pereira A.A., Rego J.F., Morris V., et al. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(3):424–428. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.619>
8. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212419>
9. Pellatt A.J., Bhamidipati D., Subbiah V. Ready, Set, Go: Setting Off on the Mission to Target KRAS in Colorectal Cancer. *JCO Oncol Pract* 2024;20(10):1289–1292. <https://doi.org/10.1200/OP.24.00295>
10. Kawazoe A., Xu R.H., García-Alfonso P., et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: final analysis of the randomized, open-label, phase III LEAP-017 Study. *J Clin Oncol* 2024;42(24):2918–2927. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02736>
11. Margalit O., Shacham-Shmueli E., Lawrence Y.R., et al. Lung metastasis predicts better prognosis in metastatic colorectal cancer with mutated KRAS. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18(3):e300–e307. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.06.001>
12. NCCN Clinical Practice Guideline for Colon Cancer. Version 3.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
13. Petrella F., Danuzzo F., Sibilio M.C., et al. Colorectal Cancer Pulmonary Metastasectomy: When, Why and How. *Cancers (Basel)* 2024;16(7):1408. <https://doi.org/10.3390/cancers16071408>
14. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C., et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306–1315. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9)

15. Rossini D., Lonardi S., Antoniotti C., et al. Treatments after progression to first-line FOLFOXIRI and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies by GONO. *Br J Cancer* 2021;124(1):183–190. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01089-9>
16. Stahler A., Heinemann V., Ricard I., et al. Current treatment options in RAS mutant metastatic colorectal cancer patients: a meta-analysis of 14 randomized phase III trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(8):2077–2087. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03290-y>
17. Osterlund P., Salminen T., Soveri L.M., et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;3(6):100049. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100049>
18. Primrose J., Falk S., Finch-Jones M., et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2014;15(7):e253]. *Lancet Oncol* 2014;15(6):601–611. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70105-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70105-6)
19. Федянин М., Полянская Е., Покатаев И., и соавт. Применение комбинации FOLFOXIRi у больных раком толстой кишки с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы. *Хирургия и онкология* 2019;9(4):21–31. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31>.
Fedyanin M., Polyanskaya E., Pokataev I., et al. Use of the FOLFOXIRi combination in patients with colon cancer and isolated unresectable liver metastases: a prospective, non-randomized, single-center phase II study. *Surgery and oncology* 2019;9(4):21–31. (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31>
20. Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10–32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>
21. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и соавт. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2-1):263–322. <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. *Malignant tumors* 2024;14(3s2-1):263–322. (in Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>
22. Scheer M.G., Sloots C.E., van der Wilt G.J., Ruers T.J. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008;19(11):1829–1835. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn398>
23. Cirocchi R., Trastulli S., Abraha I., et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(8):CD008997. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008997.pub2>

ВКЛАД АВТОРОВ

Мурзаханова К. И., Кузнецова О. А.: написание первоначального проекта, сбор и обработка материалов, написание текста, редактирование текста статьи;

Макиев Г. Г.: написание первоначального проекта, сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;

Ерошин Ю. В.: сбор и обработка материалов;

Худоеров Д. Х.: сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;

Липатов Д. О.: написание текста;

Трякин А. А.: редактирование текста 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' CONTRIBUTION

Murzakhanova K. I., Kuznetsova O. A.: writing the initial draft, collection and processing of materials, writing the text, editing the article;

Makiev G. G.: writing the initial draft, collection and processing of materials, editing the article;

Yu. V. Eroshin: collection and processing of materials;

D. Kh. Khudoerov: collection and processing of materials, editing the article;

Lipatov D. O.: writing the text;

Tryakin A. A.: editing 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.

ORCID АВТОРОВ

Карина Ильгизовна Мурзаханова
<https://orcid.org/0000-0002-8649-7438>

Олеся Алексеевна Кузнецова
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>

Георгий Георгиевич Макиев
<https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>

Данила Олегович Липатов
<https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>

Юрий Владимирович Ерошин
<https://orcid.org/0000-0002-6557-3868>

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

Конфликт интересов. Конфликт интересов: Трякин А. А. является членом редакционного совета журнала Злокачественные опухоли с 2019 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 03.10.2025, прошла рецензирование 05.11.2025, принята к печати 19.01.2026

ORCID OF AUTHORS

Karina Ilgizovna Murzakhanova
<https://orcid.org/0000-0002-8649-7438>

Olesya Alekseevna Kuznetsova
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>

Georgy Georgievich Makiev
<https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>

Danila Olegovich Lipatov
<https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>

Yuri Vladimirovich Eroshin
<https://orcid.org/0000-0002-6557-3868>

Alexey Alexandrovich Tryakin
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Conflict of interest. Tryakin A. A. has been a member of the editorial board of the journal Malignant Tumors since 2019, but had no role in the decision to publish this article. The article has undergone the journal's peer-review process. The authors declared no other conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 3 October 2025.

Reviewed 5 November 2025.

Accepted for publication 19 January 2026