

Optimalizácia liečby kolorektálneho karcinómu

MUDr. Iveta Andrezálová Vochyanová

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Medián prežitia pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (KRK) sa predĺžil z jedného roka takmer na viac ako tri roky zavedením biologickej a cielenej liečby, účinnejších liečebných kombinácií a vďaka viacerým informáciám o biológii nádorov. V súčasnosti je potrebná inkorporácia vyšetrenia všetkých -RAS onkogénov na použitie inhibítora receptora pre epidermálny rastový faktor. Diskutuje sa o výbere EGFR inhibítora alebo VEGF inhibítora v prvej línii liečby RAS wild type metastatického kolorektálneho karcinómu. Vidíme rozširovanie výskumu BRAF mutovaných tumorov. Zaviedlo sa mnoho nových liečebných postupov, jedným z nich je možnosť udržiavacej liečby metastatického kolorektálneho karcinómu. Viacero štúdií skúma prínos kombinovanej perioperačnej systémovej liečby a operácie pre pacientov s iniciálne operabilnými hepatálnymi metastázami kolorektálneho karcinómu.

Kľúčové slová: inhibítor receptora pre epidermálny rastový faktor – inhibítor EGFR, inhibítor vaskulárneho endotelového rastového faktora VEGF, RAS mutácie, BRAF mutovaný tumor, udržiavacia liečba, perioperačná systémovej liečba.

Optimization of treatment of colorectal cancer

The median survival of patients with metastatic colorectal cancer has improved from one year to more than three years due to the introduction of biologic and target therapy, more effective therapeutic combinations and more informations about tumors biology. More recently, the incorporation of all-RAS testing for use of EGFR inhibitors has been needed. First line therapy with an EGFR inhibitor versus a VEGF inhibitor for RAS wild type colorectal cancer has been discussed. We have seen the growing area of research in BRAF-mutated tumors. Many new treatment approaches have been introduced, one of them is the information about the opportunity of maintenance therapy in metastatic colorectal cancer. Many studies has evaluated the benefit of combining perioperative systematic treatment and surgery for patients with initially resectable liver metastases from colorectal cancer.

Key words: epidermal growth factor receptor – EGFR inhibitor, vascular endothelial growth factor VEGF inhibitor, RAS mutations, BRAF mutated tumor, maintenance therapy, perioperative systematic treatment.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(5): 308–312

Úvod

Karcinóm hrubého čreva a konečníka predstavuje druhé najčastejšie onkologické ochorenie v Slovenskej republike. Podľa údajov z Národného onkologického registra sme v roku 2007 diagnostikovali 3 325 nových prípadov tohto ochorenia (1). V čase stanovenia diagnózy je približne 15 % pacientov v I. štádiu ochorenia, 20 – 30 % pacientov v II. štádiu, 30 – 40 % pacientov v III. štádiu a 20 – 25 % pacientov vo IV. štádiu ochorenia. Metastatické ochorenie sa vyvinie približne u 50 – 60 % pacientov s iniciálne včasným štádiom.

Počas posledných 5 až 10 rokov vďaka poznaniu biológie nádoru, ako aj rozšíreniu liečebných možností sa prežívanie pacientov s metastatickým ochorením predĺžilo z 1 roka takmer na tri roky. Viacero liečebných kombinácií zvýšilo počet kuratívnych chirurgických resekcii hepatálnych metastáz a čiastočne pľúcnych metastáz, preto 25 – 30 % pacientov preživa 5 rokov s predĺženým mediánom prežitia nad 5 rokov.

V súčasnosti v liečbe kolorektálneho karcinómu (KRK) používame fluoropyrimidíny – 5-fluorouracil, kapecitabín, irinotekan, oxaliplatinu. V monoterapii používame fluoropyrimidíny, avšak častejšie kombinovanú cytostatickú liečbu. Prvolíniová kombinovaná liečba metastatického KRK, ale aj druholíniová môže byť dvojkombinácia

cytostatík fluorouracil, leukovorin (levofolic), irinotekan (FOLFIRI) alebo infúzny fluorouracil (5-FU), leukovorin (levofolic), oxaliplatin (FOLFOX) a kapecitabín plus oxaliplatin (CAPOX). Ďalšou možnosťou prvolíniovej liečby je trojkombinácia cytostatík 5-FU, leukovorin, oxaliplatin a irinotekan (FOLFOXIRI). Prvolíniová liečba fluoropyrimidínom v monoterapii je vhodná pre vybranú skupinu pacientov. V adjuvantnej liečbe II. a III. štádia ochorenia používame fluoropyrimidíny a III. štádium aj kombinovanú liečbu infúzny fluorouracil (5-FU), leukovorin (levofolic), oxaliplatin (FOLFOX) alebo kapecitabín plus oxaliplatin (CAPOX). Éra biologickej a cielenej liečby je zameraná pri KRK na dve oblasti. Prvou je inhibícia angiogenézy. Vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) inhibuje bevacizumab alebo aflibercept a inhibíciu receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor zabezpečí regorafenib a ramucirumab. Druhou je inhibícia receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR) cetuximabom alebo panitumumabom. Tieto lieky sa používajú v liečbe metastatického KRK, avšak ani jeden z nich nepriniesol benefit pre pacientov s včasným štádiom ochorenia, keď bol použitý v kombinácii s cytostatikom v adjuvantnej liečbe. V tomto článku sa zameriame na ciele liečbu metastatického KRK a jej súčasné možnosti a perioperačnú systémovej chemoterapiu.

Cielená antiangiogénna liečba metastatického kolorektálneho karcinómu

Inhibitory angiogenézy v prvej línii liečby

Bevacizumab

Bevacizumab, monoklonová protilátka blokujúca vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF), je jediný liek zo skupiny inhibítrov angiogenézy zaradený v prvej línii liečby metastatického KRK. V roku 2004 Hurwitz et al. (2) publikovali výsledky randomizovanej štúdie F III AVF2107, v ktorej bevacizumab v kombinácii s IFL (irinotekan, 5-fluorouracil, leucovorin) v porovnaní s IFL predĺžil čas do progresie ochorenia (PFS) z 6,2 na 10,5 mesiaca a celkové prežitie (OS) z 15,6 na 20,3 mesiaca, teda o 4,5 mesiaca. Súčasne pacienti liečení bevacizumabom s IFL mali vyššiu liečebnú odpoveď. Na druhej strane, ďalšie štúdie F III s bevacizumabom v kombinácii s chemoterapiou FOLFIRI alebo FOLFOX nepredĺžili celkové prežitie pacientov s metastatickým KRK v prvej línii. Predĺženie času do progresie ochorenia pri podaní bevacizumabu s FOLFIRI alebo FOLFOX v porovnaní so samotnou chemoterapiou však bolo vždy štatisticky významné.

Bevacizumab v kombinácii s uvedenými režimami dosiahol vyššiu liečebnú odpoveď. Akú úlohu má trojkombinácia cytostatík s bevacizumabom, je otázne. Aktuálne diskutovanou je štúdia TRIBE, v ktorej Loupakis et al. (3) porovnali FOLFOXIRI + bevacizumab s FOLFIRI + bevacizumab v prvej línii u 508 pacientov s metastatickým KRK. Pacienti dostávali 12 cyklov kombinovanej liečby a následne bevacizumab s 5-fluorouracilom ako udržiavaciu liečbu. Trojkombinácia cytostatík s bevacizumabom predĺžila čas do progresie z 9,7 na 12,1 mesiaca v porovnaní s FOLFIRI a bevacizumabom. Viac pacientov odpovedalo na liečbu (RR: 65 % verus 53 %). Pacienti liečení FOLFOXIRI + bevacizumabom mali vyššiu toxicitu, najmä stomatitídy, neutropénie, neurotoxicitu a diarrhoe. Na druhej strane, pri poslednej analýze po 48 mesiacoch sledovania pacienti liečení FOLFOXIRI + bevacizumabom preživali dlhšie (OS: 29,8 verus 25,8 mesiacov HR = 0,79; p = 0,054). Táto liečba je pre mladších pacientov s agresívnym, rýchlo progredujúcim ochorením alebo pre pacientov vhodných na kuratívny operačný zákrok s metastázami v hepare, RAS mutovaným a BRAF mutovaným KRK. U 15 % pacientov s metastatickým postihnutím heparu malo R0 resekciu v porovnaní s 12 % pacientov liečenými len FOLFOXIRI. V roku 2013 Cunnigham et al. (4) publikovali výsledky randomizovanej štúdie FIII AVEX, v ktorej bevacizumab s kapecitabínom v porovnaní s kapecitabínom v monoterapii predĺžil čas bez progresie ochorenia aj u pacientov vo vyššom veku. Bevacizumab v kombinácii so samotným fluoropyrimidínom alebo kombinovanou chemoterapiou obsahujúcou fluoropyrimidín (FOLFIRI, CAPOX, FOLFOX, FOLFOXIRI) sa preto stal jedným zo štandardných režimov v 1. línii liečby metastatického KRK.

Vzhľadom na potrebu predísť toxicite kombinovanej chemoterapie s bevacizumabom sa používa nová liečebná stratégia, ktorá je podporená výsledkami viacerých štúdií. V štúdiách pacienti po dosiahnutí liečebnej odpovede dostávali udržiavaciu liečbu bevacizumabom s fluoropyrimidínom alebo fluoropyrimidínom samotným. Bevacizumab v kombinácii s fluoropyrimidínom predlži prežívanie bez progresie ochorenia v porovnaní s monoterapiou fluoropyrimidínom po úvodnej kombinovanej liečbe. V súčasnosti sa úplné prerušenie liečby neodporúča, lebo spôsobí skrátenie prežívania bez progresie pacientov s metastatickým ochorením. Na druhej strane, udržiavacia liečba bevacizumabom s fluoropyrimidínom v porovnaní s fluoropyrimidínom v monoterapii ovplyvnil celkové prežitie (OS) len obmedzene (5, 6).

Inhibítory angiogenézy v druhej a ďalších líniiach

V novej stratégii liečby metastatického KRK po progresii na prvej línii liečby môžeme pokračovať v kontinuálnej inhibícii angiogenézy. Jednou z možností je liečiť pacienta identickým liekom, teda bevacizumabom, a zmeniť cytostatiká. Druhou je použiť iný inhibítor angiogenézy a zmeniť kombinovanú cytostatickú liečbu. K dispozícii sú aflibercept a ramucirumab v kombinácii s FOLFIRI.

Bevacizumab

Prínos bevacizumabu v druhej línii potvrdili výsledky štúdie ECOG 3200 (Eastern Cooperative Oncology Group) – kombinovaná chemoterapia FOLFOX s bevacizumabom alebo bez neho v porovnaní so samotným bevacizumabom u pacientov s metastatickým KRK, ktorí progredovali na 1-líniovej liečbe irinotekanom a fluorouracilom. Pacienti liečení po pridaní bevacizumabu mali lepšiu liečebnú odpoveď (RR), preživali dlhšie bez progresie ochorenia (PFS) a kombinácia predĺžila celkové prežitie pacientov z 10,7 nad 12 mesiacov (7). Štúdia TML (Treatment-across Multiple Lines) potvrdila význam kontinuálneho použitia bevacizumabu a zmenu chemoterapie po progresii ochorenia po kombinovanej liečbe bevacizumabu + chemoterapie v prvej línii. V štúdiu pacienti s metastatickým KRK dostávali v 2. línii bevacizumab a fluoropyrimidínový režim (FOLFIRI alebo FOLFOX) alebo len samotnú chemoterapiu. Pacienti liečení bevacizumabom preživali bez progresie ochorenia dlhšie. Prínos bol hraničný, avšak štatisticky významný. Medián prežitia (OS) pacientov liečených chemoterapiou bol 9,8 mesiaca a pacientov s bevacizumabom bol 11,2 mesiaca (HR = 0,81) (8).

Kontinuálna inhibícia angiogenézy pri metastatických KRK je neustálym predmetom štúdií a publikujú sa nové údaje o jej význame s ďalšími liekmi afliberceptom, regorafenibom a ramucirumabom.

Aflibercept

Aflibercept je anti-VEGF rekombinovaný fúzny proteín zložený z VEGF väzobnej časti tvorenej extracelulárnymi doménami ľudského VEGF receptora (VEGFR-1 a -2), ktorá je fúzovaná s Fc porciou ľudského IgG1. Pôsobí ako falošný solubilný receptor, trap ligands, ktorý viaže VEGF-A s vyššou afinitou ako prirodzené receptory (VEGFR-1 a VEGFR-2) na povrchu bunky, súčasne viaže dva ďalšie faktory – VEGF-B a PlGF s vyššou afinitou ako VEGFR 1 receptor na povrchu bunky. V štúdiu VELOUR aflibercept s FOLFIRI u pacientov s metastatickým KRK, ktorí progredovali na oxaliplatine + 5-FU + leucovorinom (FOLFOX), predlžil celkové prežitie v porovnaní s FOLFIRI o 1,5 me-

siaca (OS 13,5 mesiaca verus 12 mesiacov, HR = 0,81), zlepšil liečebnú odpoveď (19,8 % verus 11,1 %). Kombinovaná liečba predĺžila prežitie bez progresie z 4,6 na 6,9 mesiaca (HR = 0,79). Toxicita liečby je významná, najčastejšie spôsobuje diarrhoe, stomatitídu, infekcie a hypertenziu, preto 26 % pacientov skončilo liečbu predčasne (9). Pri poslednej analýze výsledkov štúdie po 30 mesiacoch v roku 2015 aflibercept kontinuálne predlžil celkové prežitie o 10 % v porovnaní s placebom. Keďže použitie bevacizumabu v 2. línii po progresii metastatického KRK je účinné, použitie afliberceptu s FOLFIRI po progresii na FOLFOX-e je jednou z možností liečby. Aflibercept má význam najmä pre pacientov so symptomatickým a rýchlo progredujúcim metastatickým KRK.

Ramucirumab

Ramucirumab je rekombinovaná monoklonová protilátka IgG1 blokujúca aktivitu VEGFR-2 receptora. Štúdia fázy III RAISE s 1 072 pacientmi progredujúcimi na bevacizumabe, oxaliplatine a fluoropyrimidíne dostávali ramucirumab + FOLFIRI alebo placebo + FOLFIRI. Medián celkového prežitia a PFS bol signifikantne dlhší (OS 13,3 verus 11,7 mesiaca) a (PFS 5,7 verus 4,5 mesiaca). Toxicita kombinácie ramucirumabu s chemoterapiou bola významná. Avšak je otázne, či ramucirumab s FOLFIRI bude štandardnou liečbou v 2. línii liečby metastatického KRK v klinickej praxi vzhľadom na jeho cenu, toxicitu a už známy identický význam bevacizumabu s chemoterapiou v 2. línii (10).

Regorafenib

Štúdia CORRECT potvrdila účinnosť regorafenibu, multikinázového inhibítora, pre pacientov s refraktérnym metastatickým KRK na chemoterapiu a biologickú liečbu (11). Do štúdie bolo zaradených 760 pacientov, ktorí užívali regorafenib alebo placebo. Regorafenib predlžil celkové prežitie pacientov z 5,0 na 6,4 mesiaca (HR = 0,77, p = 0,005), prežitie bez progresie (mPFS 1,7 verus 1,9 mesiaca, HR = 0,49, p < 0,000001) v porovnaní s placebom a najlepšou podpornou liečbou. Liečba bola sprevádzaná závažnou kožnou, gastrointestinálnou toxicitou a asténiou.

V roku 2015 sa publikovali výsledky dvoch štúdií, ktoré potvrdili účinnosť regorafenibu (CONSIGN a CONCUR) u ázijskej populácie. Pacienti nemuseli absolvovať biologickú liečbu. Regorafenib predlžil celkové prežitie pacientov z 6,3 na 8,8 mesiaca a prežitie bez progresie 1,7 na 3,2 mesiaca.

Inhibítory angiogenézy sú súčasťou liečby metastatického kolorektálneho karcinómu. Bevacizumab s chemoterapiou v prvej a druhej línii systémovej liečby predlži prežívanie bez prog-

Tabuľka 1. Liečebný algoritmus v 1. línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu podľa RAS/BRAF stavu (Marwan GF. Metastatic colorectal cancer: Current state and future directions. J Clin Oncol. 2015;33:1809–1824.)

RAS wild type + BRAF wild type + výborný výkonnosťný stav	FOLFOXIRI +- bevacizumab FOLFOX alebo XELOX alebo FOLFIRI +- bevacizumab FOLFOX alebo FOLFIRI +- anti EGFR liečba
RAS WT a BRAF WT + zlý výkonnosťný stav alebo starý pacient	Kapecitabín alebo fluorouracil/leukovorin +- bevacizumab FOLFOX alebo FOLFIRI +/- anti EGFR liečba FOLFOX alebo FOLFIRI alebo XELOX +- bevacizumab Zvážiť modifikovanie kombinovanej liečby (napríklad nepodať bolus 5-FU)
RAS mut + výborný výkonnosťný stav	FOLFOXIRI +- bevacizumab FOLFOX alebo XELOX alebo FOLFIRI +- bevacizumab
RAS mut + zlý výkonnosťný stav alebo starý pacient	Kapecitabín alebo fluorouracil/leukovorin +- bevacizumab FOLFOX alebo FOLFIRI alebo XELOX +- bevacizumab Zvážiť modifikovanie kombinovanej liečby (napríklad nepodať bolus 5-FU)
BRAF mut výborný výkonnosťný stav	Optimálne použiť FOLFOXIRI +- bevacizumab FOLFOX alebo FOLFIRI alebo XELOX +- bevacizumab Zaradenie do klinickej štúdie Prínos anti EGFR liečby je obmedzený
BRAF mut Zlý výkonnosťný stav alebo starý pacient	Kapecitabín alebo fluorouracil/leukovorin +- bevacizumab FOLFOX alebo FOLFIRI alebo XELOX +- bevacizumab Zvážiť modifikovanie kombinovanej liečby (napríklad nepodať bolus 5-FU) Zaradenie do klinickej štúdie Prínos anti EGFR liečby je obmedzený

Vysvetlivky: RAS WT – RAS wild type, RAS mut – RAS mutovaný, BRAF WT – BRAF wild type, BRAF mut – BRAF mutovaný

resie a celkové prežitie pacientov. Svoje miesto má v udržiavacej liečbe s fluoropyrimidínom u pacientov s metastatickým KRK, ktorí odpovedali na úvodnú liečbu bevacizumabom s kombinovanou chemoterapiou. Optimálna kontinuálna liečba inhibítormi angiogenézy pri progresii ochorenia na bevacizumabe nie je doteraz známa. Výber bevacizumabu alebo afliberceptu či ramucirumabu závisí od tolerancie pacienta, charakteru ochorenia a biológie tumoru. Aflibercept a ramucirumab sú alternatívnou liečbou v kombinácii s FOLFIRI v druhej línii systémovej liečby metastatického KRK. Regorafenib je vhodný u pacientov s refraktérnym ochorením na štandardnú liečbu.

Cielená liečba metastatického kolorektálneho karcinómu inhibítormi epidermálneho rastového faktora (EGFR)

Objavenie KRAS mutácií kolorektálneho karcinómu ako negatívneho prediktívneho markera pre monoklonové protilátky proti receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR) zmenili klinickú prax. V súčasnosti máme k dispozícii dva inhibítory receptora pre epidermálny rastový faktor: monoklonové protilátky cetuximab a panitumumab. Použitie inhibítora EGFR závisí od génového profilu kolorektálneho karcinómu, pretože uvedené lieky je možné použiť len pre pacientov s nemutovaným (wild type) RAS metastatickým KRK. Vďaka pokroku pri mutačných analýzach tkaniva tumoru KRK sa okrem mutácií KRAS zistili ďalšie mutácie, ktoré ovplyvňujú účinnosť liečby inhibítormi EGFR. Pri KRK má 40 % KRAS mutáciu v exóne 2, mutáciu KRAS

mimo exónu 2 spolu s NRAS mutáciou má 11 % tumorov, 5 % BRAF mutáciu. Približne 44 % tumorov nemá mutácie RAS a BRAF (RAS wild a BRAF wild type). Zdá sa, že má význam skúmať aj stav PIK3CA KRK a že v budúcnosti BRAF mutácia primárneho tumoru ovplyvní liečebnú stratégiu (tabuľka 1).

Inhibítory EGFR v 1. línii

Významom kombinovanej liečby cetuximabom s oxaliplatinou a fluoropyrimidíni v prvej línii liečby metastatického ochorenia sa zaoberali dve štúdie, avšak ich výsledok bol rozporuplný. V štúdií NORDIC pacienti dostávali režim FLOX (oxaliplatin + 5-FU bolus + leukovorin) kontinuálne alebo intermitentne v kombinácii s cetuximabom v 1. línii a v štúdií COIN Oxaliplatinu a kontinuálne 5-fluorouracil (FOLFOX) alebo kapecitabín (XELOX) +-cetuximab. Cetuximab nemal žiadny benefit s FLOX režimom alebo oxaliplatinou s kapecitabínom, dokonca mohol zhoršiť liečebný výsledok. Panitumumab v kombinácii s FOLFOX v štúdií PRIME priniesol jednoznačný benefit pre pacientov s KRAS nemutovaným metastatickým KRK, predĺžil čas do progresie a celkové prežitie. Dokonca po subanalýze génového profilu primárneho nádoru u pacienta s nemutovaným RAS génom predĺžil celkové prežitie o 5,8 mesiaca (12, 13).

Cetuximab s FOLFOXOM dosiahol podobné výsledky, preto panitumumab alebo cetuximab s FOLFOX-om je možným variantom 1. línii liečby u tejto skupiny pacientov.

Dôležitým kombinovaným režimom je FOLFIRI (irinotekan, infúzy 5-FU, leukovorin).

V štúdií CRYSTAL autori skúmali prínos pridania cetuximabu k FOLFIRI. Cetuximab s chemoterapiou zlepšil liečebnú odpoveď (57 % verus 40 %), predĺžil čas do progresie ochorenia a celkové prežitie pacientov s KRAS nemutovaným KRK. Pri poslednej subanalýze štúdie v roku 2014 podľa génového profilu primárneho nádoru pri new RAS wild type a KRAS exon 2 wild type KRK cetuximab s chemoterapiou zlepšil liečebnú odpoveď (66 verus 38 %), predĺžil celkové prežitie o 8,2 mesiaca a čas do progresie o 3 mesiace (14, 15).

Záveru týchto štúdií poukazujú na možnosť použiť inhibítory EGFR v 1. línii liečby metastatického KRK s nemutovaným RAS génom.

Inhibítory EGFR – monoklonové protilátky proti EGFR, cetuximab a panitumumab, sú účinné:

- 1) v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou len u pacientov s nemutovaným RAS (wild type RAS) kolorektálnym karcinómom;
- 2) inhibítory EGFR predĺžia medián prežitia bez progresie (PFS) nezávisle od línii liečby, v ktorej bol použitý;
- 3) zvýši liečebnú odpoveď u pacientov s wild KRAS aj v štúdiách, ktoré nenaplnili svoj cieľ (prežívanie bez progresie alebo celkové prežitie);
- 4) cetuximab a panitumumab majú rovnaký účinok a je ich možné použiť aj v monoterapii;
- 5) otázne je, aký má význam pokračovať v liečbe cetuximabom po zmene chemoterapie pri progresii KRK na 1. línii kombinovanej liečby cetuximab + chemoterapia.

Prvá línia anti EGFR v porovnaní s prvou líniiou s bevacizumabom pri RAS nemutovaných metastatických KRK

Vďaka poznaniu mutácií v KRK pribudli ďalšie otázky, napríklad, aká je optimálna prvá línia liečby inhibítormi VEGF s chemoterapiou v porovnaní s inhibítormi EGFR s chemoterapiou u pacientov bez RAS mutácie (RAS wild type) kolorektálneho karcinómu. V roku 2014 boli publikované výsledky troch klinických štúdií. Prvou bola štúdia FIRE-3, v ktorej autori skúmali prínos cetuximabu s FOLFIRI v porovnaní s bevacizumabom s FOLFIRI u pacientov s kolorektálnym karcinómom bez mutácie KRAS. Následne, pri rozšírenej analýze mutačného stavu primárneho tumoru u pacientov bez KRAS a NRAS mutácie cetuximab s chemoterapiou zvýšil liečebnú odpoveď (72 % verus 56 %). Do analýzy štúdie boli

komponované nové hodnotenia rádiologickej odpovede na liečbu: rýchlosť odpovede na liečbu – ETS (early tumor shrinkage) a miera zmenšenia tumoru. Podľa hodnotenia rádiológov viac pacientov s cetuximabom rýchlo odpovedalo na liečbu (ETS – early tumor shrinkage) a viac malo väčšiu mieru zmenšenia tumoru (DpR – depth of response) v porovnaní s bevacizumabom + FOLFIRI. Pacienti s rýchlou odpoveďou v porovnaní so skupinou s pomalou odpoveďou na bevacizumab + FOLFIRI mali čas do progresie ochorenia dlhší (11,7 verus 8,3 mesiaca). Cetuximab predĺžil celkové prežitie pacientov v porovnaní s bevacizumabom o 8 mesiacov, avšak čas do progresie bol rovnaký (10,5 verus 10,4) (16, 17). Podobne aj v štúdií PEAK fázy II nebol rozdiel v prežívaní bez progresie pri použití panitumumabu v porovnaní s bevacizumabom s modifikovaným FOLFOX6 u pacientov s KRAS wild type 2, ale celkové prežitie bolo lepšie pre pacientov liečených panitumumabom (34 verus 24 mesiacov). Autori urobili druhú analýzu podľa stavu RAS a pre skupinu s WT KRAS a NRAS panitumumab predĺžil prežitie bez progresie, ale naopak, nepredĺžil celkové prežitie pacientov v porovnaní s bevacizumabom (41 verus 28,9 mesiaca) (18).

Nakoniec v tretej štúdií CALGB/SWOG 80405 u pacientov s iniciálne wild type KRAS exón 2 (potom wild typ RAS typ KRK) cetuximab s chemoterapiou (mFOLFOX6 alebo FOLFIRI) v porovnaní s bevacizumabom s identickou kombináciou chemoterapií zvýšil liečebnú odpoveď o 15 %, ale nepredĺžil čas do progresie (11,4 verus 11,3) ani celkové prežitie (32 verus 31 mesiacov) pacientov s wild type RAS KRK (19).

Výsledky štúdií boli rozdielne a ovplyvnené viacerými faktormi. Všetky uvedené štúdie však potvrdili, že na použitie inhibítora EGFR je potrebná dôsledná analýza RAS stavu KRK. Kombinovaná liečba inhibítora EGFR alebo bevacizumabu s chemoterapiou (FOLFOX, FOLFIRI) v prvej línii je vhodná pre pacienta s dobrým výkonnostným stavom, bez komorbidít, s agresívnym symptomatickým ochorením, alebo u pacienta s hepatálnymi metastázami iniciálne inoperabilnými, ktoré by mohli byť resekované, a súčasne u pacienta s primárnym tumorom, ktorý nemal operovaný pred liečbou.

V súčasnosti výber liečby ovplyvnia nielen klinické faktory, ale aj molekulový profil tumoru. Na druhej strane, uvedená liečebná stratégia je len jednou z možností pre pacientov s RAS wild type tumorom, ale pacient s mutovaným RAS KRK môže dostať v prvej línii len bevacizumab s chemoterapiou (FOLFOX, FOLFIRI).

Tabuľka 2. Vhodná systémová chemoterapia pre pacientov s inoperabilnými hepatálnymi metastázami

RAS wild type + výborný výkonnostný stav	FOLFOXIRI +- bevacizumab FOLFOX alebo CapOX alebo FOLFIRI +- bevacizumab FOLFOX alebo FOLFIRI +- anti EGFR liečba
RAS mut + výborný výkonnostný stav	FOLFOXIRI +- bevacizumab FOLFOX alebo CapOX alebo FOLFIRI +- bevacizumab
Vysvetlivky: RAS WT – RAS wild type, RAS mut – RAS mutovaný	

Tabuľka 3. Definitívne výsledky EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 (EPOC)

	Počet pacientov CT + operácia	Počet pacientov operácia	3-ročný PFS absolútny rozdiel v %
Všetci pacienti	182	182	+7,2 % (HR 0,79; p = 0,058)
Všetci hodnotiteľní	171	171	+8,1 % (HR 0,77; p = 0,041)

Perioperačná systémová biologická liečba a chemoterapia u pacientov s potenciálne operabilnými metastázami v hepate

Približne 20 % pacientov s metastatickým KRK má synchronne a metachronne metastázy v hepate bez postihnutia iných lokalít. Po resekcii metastáz 5 rokov preživa 30 % pacientov, ale ochorenie recidivuje. Pacient môže mať iniciálne inoperabilné hepatálne metastázy a cieľom systémovej chemoterapie je dosiahnuť kurable resekciu a predĺžiť prežitie pacienta bez progresie ochorenia, pretože 5 rokov prežije len 10 % pacientov, ak resekciu nepodstúpa. V súčasnosti používame rôzne chemoterapeutické režimy u pacientov s inoperabilnými hepatálnymi metastázami, ktoré by mohli byť resekované. Možnosti kombinovanej systémovej konverznej liečby sú uvedené v tabuľke 2. Na druhej strane, pacienti s iniciálne operabilnými hepatálnymi metastázami majú priaznivú prognózu, 5 rokov preživa 35 – 40 % vďaka operácii, avšak bez operácie je medián prežitia 30 mesiacov. V roku 2008 Nordlinger et al. (20) publikovali výsledky štúdie EPOC, v ktorej jedna skupina pacientov s operabilnými hepatálnymi metastázami dostala 6 cyklov chemoterapie FOLFOX4 pred operáciou a po nej a druhá skupina bola operovaná bez systémovej liečby. Perioperačná chemoterapia FOLFOX4 predĺžila 3-ročné prežitie bez progresie ochorenia v porovnaní so samotnou operáciou o 11,1 % (PFS 42,4 % verus 33,2 %) (tabuľka 3).

Či môže cetuximab po pridaní k perioperačnej chemoterapii v porovnaní so samotnou chemoterapiou predĺžiť prežitie bez progresie u pacientov s operabilnými hepatálnymi metastázami wild type exon 2 KRAS KRK, je otázne. V štúdií new EPOC (Eloxatin Peri-Operative Chemotherapy) u pacientov s wild type exon 2 KRAS KRK a operabilnými hepatálnymi metastázami cetuximab s chemoterapiou (mFOLFOX, XELOX, FOLFIRI) a operáciou v porovnaní s identickou chemoterapiou a operáciou nepredĺžil celkové prežitie, dokonca skrátil prežitia bez progresie ochorenia

(14 verus 20 mesiacov) (21). Výsledky štúdie však ovplyvnil rad iných faktorov, najmä chirurgické operačné zákroky a počet R0 resekcí, nielen podanie cetuximabu s chemoterapiou. Najväčší vplyv na prežitie bez progresie má resekcia metastáz s negatívnou resekcíou líniou (R0).

Výsledky štúdií sú rozdielne. Stále je otázne, či pridať biologickú liečbu k systémovej chemoterapii u pacienta s minimálnou chorobou, ako sú operabilné metastázy, lebo systémová chemoterapia môže mať rovnaký benefit a menšiu toxicitu. Je potrebné získať výsledky ďalších štúdií, ktoré objasnia prínos perioperačnej kombinovanej chemoterapie s biologickou látkou alebo antiEGFR inhibítormi.

Záver

Počas posledných 5 až 10 rokov sa rozšírili možnosti liečby metastatického kolorektálneho karcinómu, najmä kombinovanej chemoterapie s biologikami a operačných techník. Optimálny výber systémovej liečby nie je presne definovaný, pretože ho ovplyvňuje veľa faktorov. Výber liečby pacienta ovplyvní jeho vek, výkonnostný stav, komorbidita, toxicita liečby, rozsah metastatického postihnutia, symptómy ochorenia a génový profil tumoru. Zatiaľ vieme len o prediktívnych faktoroch liečebnej odpovede, ktorými sú wild type KRAS, NRAS, BRAF gény KRK. Tieto gény sú prediktormi účinnosti inhibítora EGFR. Pred začatím liečby musí lekár definovať primárny cieľ vybranej liečby. Pacientov môžeme rozdeliť do týchto skupín: prvou skupinou sú pacienti so symptómami ochorenia pri rozsiahlom metastatickom postihnutí, pre ktorých je vhodná kombinovaná cytostatická liečba +- bevacizumab. Pre pacientov s wild type RAS KRK rovnaké výsledky prinesie kombinovaná chemoterapia FOLFIRI + cetuximab, panitumumab + FOLFOX alebo bevacizumab + FOLFIRI a bevacizumab + FOLFOX. Druhou skupinou sú pacienti, ktorí majú len hepatálne metastázy alebo len pľúcne metastázy. Pacienti s dobrým výkonnostným stavom, bez komorbidít, s inoperabilnými alebo potenciálne operabilnými hepatálnymi metastázami môžu

Tabuľka 4. Biologická liečba a jej benefit v jednotlivých líniiach systémovej liečby metastatického kolorektálneho karcinómu

Benefit	1. línia		2. línia		3. línia	
	OS	PFS	OS	PFS	OS	PFS
Bevacizumab	✓	✓	✓	✓	?	?
Panitumumab	✗	✓	✗	✓	✓	✓
Cetuximab	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Aflibercept	✗	✗	✓	✓	?	?
Regorafenib	✗	✗	✗	✗	✓	✓

Vysvetlivky: OS – celkové prežitie, PFS – prežitie bez progresie ochorenia, ✓ – áno, ✗ – nie, ? – otázne

dostať systémovú kombinovanú chemoterapiu s biologikom. Po regresii metastáz môžu podstúpiť operáciu, ktorá predĺži ich celkové prežitie. Pre túto skupinu pacientov používame FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI + bevacizumab a pre pacientov s wild type RAS KRK môžeme použiť kombinovanú chemoterapiu s inhibítorom EGFR alebo bez inhibítora EGFR. Dĺžka podávanie konverznej a perioperačnej liečby je rôzna, zväčša sa používa 6 cyklov pred operáciou a po nej. Tretiu skupinu tvorí približne 20 % pacientov, ktorí majú malý rozsah metastatického postihnutia a nemajú klinické symptómy. Pre túto skupinu pacientov stačí použiť monoterapiu fluoropyrimidínom alebo podať kombinovanú chemoterapiu s inhibítorom VEGF alebo bez neho. Pacienti s wild type RAS môžu byť liečení chemoterapiou, kombináciou chemoterapie + cetuximabu alebo panitumumabu. V klinickej praxi sa používajú inhibítory angiogenézy bevacizumab, aflibercept, ramucirumab a regorafenib. Prínos kontinuálnej inhibície angiogenézy je jasný. Pokračovanie v liečbe bevacizumabom po progresii KRK na kombinovanej chemoterapii s bevacizumabom predĺži celkové prežitie a čas do progresie ochorenia. Pacientov s KRK po progresii na 1. línii kombinovanej liečby s bevacizumabom môžeme v druhej línii liečiť afliberceptom + FOLFIRI alebo ramucirumabom + FOLFIRI. Regorafenib zostáva liekom voľby pre KRK refraktérny na cytostatiká a biologiká. Prvé výsledky štúdií FI1 hovoria o prínose kontinuálnej inhibície epidermálneho rastového faktora u pacientov s wild type KRAS, NRAS, BRAF a PI3KCA génom. Pokračovanie v liečbe cetuximabom + FOLFOX v druhej línii po progresii na liečbe cetuximabom + FOLFIRI v prvej línii bude zrejme jednou z liečebných možností, ktorá predĺži prežitie bez progresie a celkové prežitie len u pacientov s wild type všetkých štyroch génov (tabuľka 4) (22). V budúcnosti môže stratégiu liečby ovplyvniť objavenie nových prediktívnych biomarkerov v rôznom type tkaniva (plazma, DNA, tumor a ďalšie). Zatiaľ sa najväčšia pozornosť venuje BRAF mutácii, ktorá je nepriaznivým prognostickým faktorom, avšak možno aj negatívnym prediktívnym faktorom. Je známych viacero podtypov

KRK. Účinok imunoterapie, najmä anti- PD1 inhibítorov pembrolizumabu a nivolumabu, sa skúma pri solídnych tumoroch. V budúcnosti sa imunoterapia môže stať súčasťou liečby pacientov s KRK. Pribúdaním štúdií s novými liekmi bude dôležité definovať ich optimálne a racionálne miesto v liečbe pacientov s kolorektálnym karcinómom.

Literatúra

- Národný onkologický register Slovenskej republiky 2007. *Incidencia zhubných nádorov v SR.*
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335–2342.
- Loupakis F, Cremolini Ch, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1609–1618.
- Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1077–1085.
- Koopman M, Simkens L, May A, et al. Final results and subgroup analyses of the phase CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl 3):abstr. LB388.
- Arnold D, Graeven U, Lerchenmuller CA, et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus bevacizumab (BEV), BEV alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (OX), and BEV as first line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl 5):abstr 3503.
- Giantonio BJ, Catalano Pj, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539–1544.
- Dirk A, Andre T, Bennaoui J, et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study). *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl):abstr CRA3503.
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30:3499–3506.
- A randomized, double-blind, phase (Ph) III study of the irinotecan-based chemotherapy FOLFIRI plus ramucirumab (RAM) or placebo (PL) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (mCRC) progressive during or following first-line therapy with bevacizumab (BEV), oxaliplatin (OXA-

LI), and a fluoropyrimidine (FP) (RAISE) (NCT01183780). *J Clin Oncol.* 2012;(suppl):abstr TPS3634.

- 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 III trial. *Lancet.* 2013;381:303–12.
- Douillard JY, Sienna S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. The PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4698–4705.
- Douillard JY, Oliner KS, Sienna S, et al. Panitumumab + FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:1023–1034.
- Van Cutsem E, Kohne C-H, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2011–2019.
- Ciardello F, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl 5):abstr 3506.
- Heinemann V, Fischer L, 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):1065–1075.
- LBA 11 – Independent radiological evaluation of objective response rate, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS available population [online]. ESMO 2014. Available from: <https://www.webges.com/cslide/library/esmo/browe/itinerary/478/2014-09-29#9faw03oW>.
- Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK A Randomized, multicenter Phase II Study of panitumumab plus modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2240–2247.
- Abstract 5010-CALGB/SWOG 80405. Phase III trial of irinotecan/5-FU/Leucovorin (FOLFIRI or oxaliplatin/5-FU/Leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded ras analzses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC) [online]. ESMO 2014. Available from: <https://www.webges.com/cslide/library/esmo/browe/itinerary/478/2014-09-29#9faw025G>.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007–1016.
- 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. *Lancet Oncol.* 2014;15:601–611.
- Abstract LBA-09. *Cetuximab beyond progression in RAS wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): the CAPRI – GOIM randomized phase II of FOLFOX versus FOLFOX plus cetuximab* [online]. World GI 2015. Available from: <(http://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_4/iv120.2.full)>.

MUDr. Iveta Andrežalová Vochyanová

Klinika klinickej onkológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 01 Bratislava
iveta.andrezalova@nou.sk