

Ako liečiť metastatický kolorektálny karcinóm v kontexte najnovších poznatkov

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

Slov. chir., 2019;16(2):71-72

Nedávne zlepšenia v našom chápaní biológie kolorektálneho karcinómu viedli k identifikácii niekoľkých dôležitých prognostických a prediktívnych markerov odpovede na riziko spojené s ochorením a odpovede na liečbu pre konkrétného pacienta. Správne využitie týchto biomarkerov umožňuje lekárom prispôbiť liečebné stratégie s cieľom maximalizovať pravdepodobnosť odpovede a minimalizovať toxicitu pri liečbe.

V roku 2012 sa celosvetovo diagnostikovalo približne 14,1 milióna prípadov rakoviny, z toho 7,4 milióna u mužov a 6,7 milióna u žien. Predpokladá sa, že počet nových onkologických ochorení sa zvýši na 24 miliónov v roku 2035. Kolorektálny karcinóm bol v roku 2012 celosvetovo treťou najčastejšou malignitou s približne 1,4 milióna nových prípadov. Mnohí pacienti s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) sú stále liečení tradičnými chemoterapeutikami, preto výskumníci nedávno analyzovali potrebné trvanie tejto liečby. Podľa dr. Lee z Katedry molekulárnej terapie na Univerzite v Severnej Karolíne, pacienti môžu byť liečení kratšiu dobu liečbou FOLFOXIRI, po ktorej nasleduje udržiavacia liečba s nízkou intenzitou. V USA sa typicky chemoterapia kolorektálneho karcinómu kombinuje s bevacizumabom. Vzhľadom na súčasný stav poznatkov o karcinóme hrubého čreva a konečníka, majú mať pacienti, ktorí sa liečia na tento druh malignity realizované genetické testovanie. Pre pacientov s metastatickou formou ochorenia sa odporúča testovanie panelu genetických vyšetrení. Je potrebné identifikovať MSI (mikrosatelitovú instabilitu), RAS alebo BRAF mutácie, stav HER2, pretože to ovplyvňuje celkové rozhodovanie o terapii. Pre pacientov s novodiagnostikovaným metastatickým kolorektálnym kar-

cinómom existujú molekulárne profily, ktoré treba už na začiatku manažmentu ochorenia jasne identifikovať.

Jedným z prediktívnych markerov je stav RAS. Je známe, že pacienti, ktorí majú mutáciu RAS, nereagujú na terapiu EGFR (receptor epidermálneho rastového faktora), zatiaľ čo pacienti, ktorí majú divoký typ RAS, majú tendenciu na liečbu reagovať. Existujú otázky, či je potrebné testovať RAS aj v pravostrannom nádore, kde v prvej línii, podľa výsledkov štúdie CALGB / SWOG 80405 a štúdie FIRE-3 a PEAK, nie je zrejmy žiadny benefit z pridania EGFR lieku do terapie u pacienta, ktorý má divoký typ RAS, avšak v druhej alebo tretej línii to nie je až také jasné. V klinickej štúdii, ktorá bola randomizovaná na liečbu cetuximabom v porovnaní s najlepšou podpornou starostlivosťou v tretej línii terapie sa zistilo, že pre pravostranné nádory nebol žiadny prínos v prežití bez progresie, pokiaľ ide o pridanie liečby EGFR, avšak v celkovom prežívaní došlo k miernemu zlepšeniu. Preto na základe týchto záverov by sa mal testovať stav RAS aj v pravostrannom nádore a pravdepodobne používať túto terapiu v tretej alebo štvrtej línii, ak nemáme žiadne iné alternatívne možnosti.

Rozšírenie molekulárneho profilovania pri metastatickom kolorektálnom karcinóme - najmä pre stav RAS - v spojení s pokračujúcou pozornosťou venovanou polohe nádorov pomáha posunúť dopredu terapiu tohto frekventného ochorenia. Pri rakovine hrubého čreva a konečníka by sa aj BRAF vyšetrenie malo vykonať na začiatku manažmentu ochorenia. BRAF mutovaná choroba má tendenciu mať oveľa horšiu prognózu a je rezistentná na liečbu EGFR preparátom. Preto aj terapia musí byť agresívnejšia, pretože medián prežívania sa

udáva len v rozmedzí 18 až 20 mesiacov. V takýchto prípadoch sa odporúča do prvej línie agresívnejšia kombinácia FOLFIRINOX. BRAF-mutovaný kolorektálny karcinóm, ktorý zahŕňa približne 6 % až 7 % pacientov celkovo, je oblasťou, v ktorej sú potrebné účinnejšie ciele terapie. Najnovšie údaje, predovšetkým zo štúdií BEACON fázy III a SWOG 1406 fázy II, naznačujú nové smerovanie terapie. V auguste 2018 FDA udelil označenie prelomovej terapie kombinácii BRAF inhibítora encorafenib, MEK inhibítora binimetinibu a inhibítora EGFR cetuximabu na základe údajov z klinickej štúdie BEACON, na liečbu druhej alebo tretej línie pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom BRAF V600E mutovaným. Výsledky štúdií potvrdili celkovú mieru odpovede, ktorá bola 48 % a celkovú mieru prežívania za jeden rok 62 % pri kombinácii troch liekov. Pokiaľ ide o amplifikáciu HER2, je známe, že ju má približne 2 % až 3 % pacientov s pokročilým kolorektálnym karcinómom.

U pacientov, ktorí majú divý typ RAS, je to asi 5 %. Pacienti, ktorí majú amplifikáciu HER2 a majú divoký typ RAS, sú tiež rezistentní na liečbu EGFR a preto by nemali dostať EGFR preparát - napriek tomu, že majú divoký typ ochorenia. V súčasnosti existujú lieky, ktoré sú ciele na HER2 pozitívny kolon karcinóm -kombinácia trastuzumab a lapatinib - vykazuje mieru odpovede okolo 30 %. Preto u pacientov s HER2 pozitivitou by sa pravdepodobne nemala používať EGFR terapia. Okrem RAS, BRAF a HER2 / neu sú známe aj biomarkery imunoterapie. Stav MMR alebo MSI musí byť testovaný na začiatku, pretože tieto predikujú reakciu na inhibitory imunoterapeutických kontrolných bodov ako sú pembrolizumab a nivolumab. Výskyt deficitu MMR alebo MSI-H v rakovine

hrubého čreva je asi v 5 %, ale potrebné je testovanie všetkých pacientov. Z tejto terapie totižto môžu dosiahnuť trvalú odpoveď.

Záverom treba konštatovať, že je potrebné testovať rozšírený stav mutácie RAS. Ten sa skladá z NRAS a KRAS. Veľa testov však v skutočnosti netestuje všetky kodóny, zvyčajne len naj-

bežnejšie ako napríklad kodóny 12 alebo 13. Značná časť pacientov, ktorí sú považovaní za RAS divokého typu na základe kodónu 12 alebo 13 má v skutočnosti mutácie v ďalších oblastiach. A tak isto je potrebné, ako ukázali výsledky klinického skúšania, venovať pozornosť polohe primárneho nádoru. Vieme, že kolorektálny karcinóm je heterogén-

ne ochorenie. Niektoré z najaktívnejších mutácií sú dosť zriedkavé, ale napriek tomu je potrebné ich testovať.

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav
tomas.salek@nou.sk

