

Personalizácia liečby metastatického kolorektálneho karcinómu v 1. línii

MUDr. Štefan Pöršök, PhD., MUDr. Natália Pazderová, MUDr. Ján Slopovský, MUDr. Tomáš Šálek

II. onkologická klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

Kolorektálny karcinóm je celosvetovo tretou najčastejšie diagnostikovanou malignitou a druhou najčastejšou príčinou úmrtia na nádorové ochorenie. Napriek prebiehajúcim skriningovým programom v posledných rokoch 25 % pacientov je stále diagnostikovaných v metastatickom štádiu ochorenia. Chemoterapia na báze fluorovaných pyrimidínov bola historickým základným kameňom liečby rakoviny hrubého čreva a konečníka, ale po príchode nových liekov (irinotekanu a oxaliplatiny) v kombinácii s fluorovanými pyrimidínmi významne prispeli k zlepšeniu celkového prežívania. V poslednom desaťročí vývoj biologicky aktívnych liekov ako inhibítory vaskulárneho endotelialného rastového faktora (VEGF) a inhibítory receptorov epidermálneho rastového faktora (EGFR) ďalej zlepšili celkové prežívanie pacientov s metastatickým ochorením. Klinické štúdie však preukázali, že nie všetci pacienti na túto liečbu reagujú rovnako, a preto je potrebné brať do úvahy individuálne charakteristiky pacienta a nádorového ochorenia. Donedávna preferovaná liečebná stratégia podľa rovnakého prístupu k všetkým pacientom sa v poslednom období mení na personalizovaný prístup ku každému pacientovi osobitne. V tomto prehľadovom článku ponúkame komplexný prehľad klinických charakteristík a nádorových markerov, ktoré ovplyvňujú rozhodnutia o liečbe pri metastatickom kolorektálnom karcinóme a sú základom personalizovanej medicíny.

Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm, personalizovaná liečba

Personalization of treatment of colorectal cancer in 1st line

Colorectal cancer is the third most common malignancy diagnosed worldwide and the second most common cause of cancer related deaths. Despite ongoing screening programs in recent years, about 25% of patients diagnosed as metastatic disease. Fluoropyrimidine-based chemotherapy has been a cornerstone in the treatment of colorectal cancer, but after occurring of new drugs (irinotecan and oxaliplatin), in combination with fluoropyrimidines, they have significantly contributed to improving overall survival. In the last decade, the development of biologically active drugs as inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors has further improved the overall survival of patients with metastatic disease. However, clinical studies have shown that not all patients respond to this treatment equally and therefore the individual characteristics of the patient and the cancer biomarkers need to be take into account. Until recently, the preferred treatment "one strategy fits all" has changed to a personalized approach to each patient separately. In this review article, we offer a comprehensive overview of the clinical characteristics and tumor markers that influence treatment decisions in metastatic colorectal cancer and are the foundation of personalized medicine.

Key words: colorectal cancer, personalized treatment

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(4):250-257

Úvod

Kolorektálny karcinóm (CRC) je celosvetovo tretí najčastejšie diagnostikovaný nádor a druhá najčastejšia príčina úmrtia na nádorové ochorenie. V roku 2018 bolo diagnostikovaných 1,8 milióna nových prípadov CRC a hlásených 881 000 úmrtí. Predstavovalo to takmer 10 % podiel nových prípadov a úmrtí na celom svete (1). Odhaduje sa, že v roku 2035 počet nových prípadov sa môže zvýšiť takmer na 2,5 milióna (2). Podľa štatistik v USA poklesla úmrtnosť v roku 2016 o ~ 50 % (13,7 na 10 000 pacientov) v porovnaní s úmrtnosťou z roku 1970 (29,2 na 10 000 pacientov). Ako dôvod sa uvádza rýchly vývoj skriningových metód a zdokonalenie liečebných metód. Zdá sa však, že tento trend možno pozoro-

vať iba v socio-ekonomicky vyspelých krajinách (2). Kým 5-ročná miera prežívania pacientov s CRC štádia I-III sa odhaduje na 64 %, pri metastatickom štádiu klesá na 12 %. Približne 20 % – 25 % pacientov s CRC sú diagnostikovaní v metastatickom štádiu ochorenia (3). Asi 15 % z týchto pacientov sú potenciálnymi kandidátmi na chirurgickú metastazektómiu, najmä u pacientov s limitovaným postihnutím pečene alebo pľúc. Zvyšok pacientov s metastatickým CRC (mCRC) sa podrobuje systémovej liečbe, ktorá sa za posledných 10 až 15 rokov významne zmenila. Medián celkového prežívania (mOS) pri podpornej starostlivosti (best supportive care – BSC) je približne 5 mesiacov (4). V modernej ére vplyvom nových liekov sa môže celkové

prežívanie predĺžiť približne na 30 – 36 mesiacov (5). V súčasnosti je všeobecným trendom snaha o personalizáciu liečby mCRC tak, aby boli selektované špecifické podskupiny pacientov pre vybraný liečebný režim. Cieľom je maximalizovať odpoveď a eliminovať riziko nežiaducich účinkov liečby.

Vývoj liečby mCRC

Systémová chemoterapia a biomarkery

V 90. rokoch bol štandardom liečby mCRC 5-fluorouracil (5-FU)/leukovorín, ktorý viedol k predĺženiu OS približne na 12 mesiacov (6). V roku 2000 Saltz et al. (7) preukázali, že prídanie irinotekanu (režim IFL) predĺžil mOS

o ďalšie dva mesiace v porovnaní so samotným 5-FU/leukovorínom (14,8 oproti 12,6 mesiaca, $p = 0,04$). Štúdia Intergroup N9741 následne preukázala nadradenosť režimu s oxaliplatinou (v kontinuálnom režime FOLFOX) oproti IFL, pričom mOS dosiahol takmer 20 mesiacov (19,5 oproti 15,0 mesiaca, $p = 0,0001$) (8). Pre nepriaznivý toxický profil bol bolusový režim IFL nahradený kontinuálnym režimom FOLFIRI, ktorý dosiahol v klinických skúšaní GERCOR a GOIM, porovnateľné výsledky prežívania ako FOLFOX (9). FOLFOX a FOLFIRI sa tak etablovali ako nové štandardné schémy prvej línie liečby mCRC.

Chemoterapia založená na fluoropyrimidínoch je základom liečby pacientov s mCRC. Bolo navrhnutých niekoľko prediktívnych markerov citlivosti alebo toxicity. Dihydropyrimidín-dehydrogenáza (DPD) je enzým kódovaný génom DPYD, ktorý katalyzuje inaktiváciu niektorých fluoropyrimidínov. Jeho deficiencia je spojená so zvýšenou toxicitou (10, 11). Alelické varianty DPYD, ktoré sú asociované s nadmernou toxicitou, zahŕňajú DPYD * 2A a A2846T (10, 12, 13). Boli identifikované aj ďalšie varianty, ale ich klinický význam zostáva nepotvrdený (12). Pokyny Európskej onkologickej spoločnosti (ESMO) neodporúčajú systematické testovanie DPD pred podaním 5-FU alebo kapecitabínu. Testovanie DPD je štandardný postup v niektorých európskych krajinách vrátane Francúzska (14). Vzhľadom na fakt, že liečba fluoropyrimidínmi môže mať za následok závažnú toxicitu až u 39 % pacientov (15), môže mať testovanie DPD, ktoré je uskutočniteľné v rutinej klinickej praxi, užitočnú hodnotu a pravdepodobne sa v nasledujúcich rokoch rozšíri na ďalšie európske krajiny. Ďalšie potenciálne markery toxicity fluoropyrimidínov musia byť ešte validované vrátane genetických variácií v géne pre tymidylátsyntetázu a mikroRNA (miRNA)-143 (16, 17). Polymorfizmy v géne kódujúcom rodinu UDP glukuronozyltransferázy 1, polypeptid A1 (UGT1A1) sú ďalšie gény s prediktívnou hodnotou tolerancie terapie irinotekanom (18). Zatiaľ čo nedávne údaje zo štúdie PETACC-3 potvrdili súvislosť medzi genotypom UGT1A1 * 28 a toxicitou chemoterapie,

ostatné klinické parametre (vrátane pohľavia, veku a výkonnostného stavu) sa ukázali ako silnejšie prediktory rizika toxicity. Ďalšia metaanalýza odhalila súvislosť medzi polymorfizmami UGT1A1 * 6 a toxicitou vyvolanou irinotekanom u ázijských pacientov (19). Zistilo sa, že u pacientov s heterozygotnou formou génu UGT1A1 * 6 je zvýšené riziko závažnej neutropénie, zatiaľ čo u pacientov, ktorí boli homozygotní pre UGT1A1 * 6, bola vyššia pravdepodobnosť, že budú trpieť ťažkými hnačkami (19). Genotypizácia/fenotypizácia UGT1A1 sa v každodennej praxi neodporúča ako prediktívny biomarker. Zostáva však možnosťou a mala by sa vykonať v prípade podozrenia na nedostatok UGT1A1, čo by mohol naznačovať nízky konjugovaný bilirubín (16, 20). Frekvencia UGT1A1 * 6 je vyššia najmä v ázijskej populácii (20). Preto pan-ázijské usmernenia ESMO pre manažment pacientov s mCRC odporúčajú jej testovanie pred začatím liečby irinotekanom (20). Mnohé štúdie naznačili, že proteín ERCC1 je možným prognostickým biomarkerom pri liečbe pacientov s mCRC báze oxaliplatiny (21, 22). Výsledky prežívania sa však významne nelíšili u pacientov s vysokými oproti nízkym východiskovým hladinám ERCC1, ktorí boli liečení v režime mFOLFOX6 + bevacizumab alebo FOLFIRI + bevacizumab v štúdií MAVERICC (23, 24). V klinickej praxi sa vyšetrenie tohto biomarkera neodporúča.

Prínos biologických liekov

Objav biologických liekov, inhibítorov vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGF) bevacizumabu a receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) cetuximabu a panitumumabu ďalej zlepšil výsledky liečby mCRC. Štúdia AVF 2107 preukázala signifikantný prínos bevacizumabu v kombinácii s IFL zlepšením mOS (20,3 oproti 15,6 mesiacom, $p < 0,001$) (25). Štúdia Intergroup N9741 potvrdila zlepšenie OS (18,7 oproti 16,1 mesiaca, $p = 0,0003$) a PFS (8,8 oproti 6,4 mesiaca, $p < 0,0001$) pri kombinácii bevacizumabu s režimom FOLFOX (26). Štúdia PRIME preukázala klinický prínos kombinácie panitumumabu s režimom FOLFOX pri zlepšení mPFS (9,6 oproti 8,0 mesiacom,

$p = 0,02$) s tendenciou k zlepšeniu mOS (23,9 oproti 19,7 mesiaca, $p = 0,072$) u pacientov s nemutovaným divokým typom (WT) KRAS génu (27). Pridanie cetuximabu k FOLFIRI prinieslo podobné výsledky v štúdií CRYSTAL so zlepšeným mPFS (9,9 oproti 8,4 mesiaca, $p = 0,0012$) a mOS (23,5 oproti 20,0 mesiacom, $p = 0,0093$) (28). Vzhľadom na tieto výsledky sú v súčasnosti uvedené kombinované režimy odporúčanou liečbou I. línie systémovej liečby mCRC.

Biomarkery a anti-EGFR liečba

V patogenéze vzniku CRC má významný podiel vplyv receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) a jeho signálne dráhy (29). Preto sa skúmanie prediktívnych a prognostických biomarkerov historicky zameriavalo na expresiu EGFR a následne na zmeny v dráhach RAS / BRAF / MEK / MAPK a PI3K / PTEN / AKT.

KRAS gén, známy aj ako vírusový homológ onkogénu vírusu Kirsten Rat Sarcoma, je gén lokalizovaný na ľudskom chromozóme 12, ktorý kóduje proteín KRAS. Je to proteín viažuci GTP/GDP, ktorý sa podieľa na intracelulárnej signálnej transdukcii v dráhe EGFR (30). Aktivačné mutácie KRAS boli opísané pri viacerých malignitách s následnými účinkami, ktoré zahŕňajú bunkovú proliferáciu, antiapoptózu a angiogénu. Mutácie KRAS sa vyskytujú vo viac ako 40 % prípadov CRC s bodovými mutáciami zahŕňajúcimi exón 2 (kodóny 12 a 13), ktoré obsahujú asi 95 % mutácií (31). Avšak v literatúre bolo v nádoroch CRC opísaných viac ako 5 000 rôznych mutácií KRAS a význam týchto variant je menej jasný. Údaje z klinických štúdií dokázali vo všetkých líniách liečby, že pacienti s mutáciou RAS génov majú nedostatočnú odpoveď na monoklonálne protilátky namierené proti EGFR (panitumumab/cetuximab) a majú potenciálne škodlivý účinok v kombinácii s chemoterapiou (32, 33, 34). U pacientov s RAS-MT mCRC je preto potrebná účinná liečba prvej línie, ktorá má však svoje obmedzenia (35). Mutácie RAS génov môžu byť spojené s menšou efektivitou liečby na báze chemoterapie plus bevacizumabu v porovnaní s pacientmi s mCRC RAS divokého typu (WT) (36, 37). Nedávna

štúdia JACCRO CC-11 však naznačuje, že režim mFOLFOXIRI plus bevacizumab je účinný u pacientov s mCRC s mutáciou RAS (38). Liečba afliberceptom alebo ramucirumabom (v kombinácii s FOLFIRI) môže byť účinná v druhej línii liečby pacientov s mCRC s mutáciou RAS (39). Liečba niektorých mutovaných foriem RAS, ako je KRAS G12C, je teraz predmetom skúšania v prebiehajúcich klinických štúdiách (40, 41).

Cetuximab je rekombinantná chimerická monoklonálna protilátka pôvodne schválená v roku 2004 na liečbu mCRC nádorov exprimujúcich EGFR. Prostredníctvom kompetitívnej väzby na extracelulárnu doménu EGFR blokuje fosforyláciu a následnú aktiváciu kináz. Prvotné štúdie hodnotili klinický prínos liečby anti-EGFR po progresii alebo intolerancii štandardnej chemoterapie. Úlohu cetuximabu ako súčasť terapie prvej línii hodnotili Van Cutsem et al. (42) v štúdiu CRYSTAL. Celkovo bolo randomizovaných 1 198 pacientov na porovnanie FOLFIRI oproti FOLFIRI plus cetuximab. Následná analýza mutačného stavu KRAS bola dostupná približne u 89 % pacientov z pôvodnej štúdie. U pacientov s KRAS-WT, FOLFIRI plus cetuximab signifikantne predĺžili mOS (23,5 oproti 20,0 mesiacom, HR 0,796, $p = 0,0093$) a mPFS (9,9 oproti 8,4 mesiaca, HR 0,696, $p = 0,0012$) v porovnaní so samotným FOLFIRI (43). U KRAS mutovaných pacientov pozitívny prínos nebol potvrdený.

Panitumumab je rekombinantná plne humanizovaná monoklonálna protilátka schválená v roku 2006 pre pacientov s mCRC exprimujúcich EGFR po predliečení chemoterapiou. Účinnosť panitumumabu bola podobne ako v prípade cetuximabu obmedzená len pri nádoroch KRAS-WT. V štúdiu PRIME bol skúmaný prínos panitumumabu v kombinácii s režimom FOLFOX v prvej línii mCRC oproti samotnému režimu FOLFOX. Výsledky mutačného stavu KRAS boli dostupné u 93 % účastníkov štúdie. V skupine KRAS-WT zlepšil panitumumab plus FOLFOX mPFS v porovnaní so samotným FOLFOX-om (9,6 oproti 8,0 mesiacom, HR 0,80, 95 % CI 0,66 – 0,97, $p = 0,02$) s nevýznamným zlepšením OS (44). Naopak, skupina KRAS-MT mala významne znížené PFS (HR 1,29, 95 %

CI 1,04 – 1,62, $p = 0,02$) a trend smerom k horšiemu mOS (15,5 oproti 19,3 mesiaca, HR 1,24, 95 % CI 0,98 – 1,57, $p = 0,068$) pri kombinovanej liečbe oproti samotnému režimu FOLFOX.

Testovanie mutačného stavu RAS sa odporúča u všetkých pacientov v čase diagnózy mCRC (16). Spočiatku sa rutinne testovali iba mutácie v exóne 2 KRAS (ktoré vedú ku konštitutívnej aktivácii EGFR). Prospektívno-retrospektívna analýza biomarkerov štúdie fázy III PRIME uvádza, že prítomnosť ďalších mutácií RAS (KRAS exóny 3/4 a NRAS exóny 2/3/4) je zodpovedná za nedostatočnú odpoveď na panitumumab plus FOLFOX (33). Toto pozorovanie bolo následne potvrdené retrospektívnymi a prospektívnymi analýzami iných štúdií s anti-EGFR terapiami (45, 46). Približne 20 % nádorov s WT KRAS na exóne 2 obsahuje inú mutáciu RAS. Týmito dátami indikované rozšírené testovanie RAS významne ovplyvnilo klinické výsledky liečby mCRC. Jednou z možností je aj rozšírený panel testovania RAS založený na sekvenácii génov (NGS). Je nutné poznamenať, že nedávno publikovaná prospektívna štúdia s viac ako 400 pacientmi preukázala prínos aj cirkulujúcej nádorovej DNA (ctDNA) pri vyšetrení mutačného stavu RAS. Výsledky boli v korelácii s tkanivovým stavom RAS u pacientov s metastatickým postihnutím pečene (47). Aj keď sa v súčasnosti (16) rutinné testovanie ctDNA neodporúča, mohlo by potenciálne nahradiť vyšetrenie histologickej vzorky u týchto pacientov. Tieto metódy vyžadujú ďalšiu validáciu pred implementáciou do klinickej praxe.

Lokalita primárneho nádoru

Výsledky klinických výskumov posledných rokov poukázali na fakt, že nádory pochádzajúce z rôznych oblastí hrubého čreva majú odlišné klinické a molekulárne charakteristiky. Má to významné epidemiologické, patologické a prognostické dôsledky. Väčšina štúdií definuje ľavostranné nádory ako nádory začínajúce od konečníka po slezinový ohyb (vrátane) a pravostranné nádory od slepej časti hrubého čreva po slezinový ohyb (48). Približne dve tretiny CRC sú ľavostranné nádory, zvyšná tretina pravostranné (49). Pravostranné nádory

postihujú spravidla starších pacientov s prevahou žien. Biologicky sa správajú agresívnejšie, sú nízko diferencované a sú diagnostikované v pokročilejšom štádiu (50). Sú charakterizované prítomnosťou defektných proteínov MMR systému, mutáciami RAS/BRAF génov (51). Ľavostranné nádory sú RAS nemutované a chromozomálne instabilné. Nedávna metaanalýza, ktorú vypracovali Petrelli et al. (52), preskúmali 1,4 milióna pacientov s cieľom určiť prognostickú úlohu lokalizácie primárneho nádoru. Ľavostranné nádory boli spojené s nižším rizikom úmrtia (HR 0,82, 95 % CI 0,79 – 0,84, $p < 0,001$) nezávisle od štádia ochorenia v porovnaní s pravostrannými nádormi.

Výsledky štúdií dokázali, že lokalizácia primárneho nádoru (PTL) má významný vplyv na liečebné odporúčania pri metastatickom ochorení, najmä v prípade RAS-WT pacientov (53). Holch et al. (54) uskutočnili metaanalýzu 13 štúdií prvej línii na posúdenie prognostickej a prediktívnej úlohy PTL u pacientov s CRC. Pravostranné nádory boli dokumentované v 27 % prípadov, čo je porovnateľné s údajmi uvedenými v literatúre. Z prognostického hľadiska boli pravostranné nádory spojené s horším PFS (HR 1,28, 95 % CI 1,20 – 1,37, $p < 0,0001$) a OS (HR 1,54, 95 % CI 1,43 – 1,65, $p < 0,0001$). Pri spoločnej analýze štúdií CRYSTAL a PRIME bol skúmaný fakt, či PTL koreluje s odpoveďou na anti-EGFR liečbu. OS (HR 0,69, 95 % CI 0,58 – 0,83, $p < 0,0001$) a PFS (HR 0,65, 95 % CI 0,54 – 0,79, $p < 0,0001$) bol signifikantne zlepšený pri liečbe s anti-EGFR v prvej línii ľavostranných RAS-WT nádorov. V skupine pravostranných RAS-WT nádorov (OS HR 0,96, 95 % CI 0,68 – 1,35, $p = 0,802$ a PFS HR 0,82, 95 % CI 0,57 – 1,19, $p = 0,307$) tento prínos nebol preukázaný. Pri veľkej metaanalýze štúdií CALGB/SWOG 80405, FIRE-3 a PEAK bol podobne preukázaný významne zlepšený OS (HR 0,71, 95 % CI 0,58 – 0,85, $p = 0,0003$) a trend k zlepšenému PFS (HR 0,86, 95 % CI 0,73 – 1,02, $p = 0,084$) pri liečbe s anti-EGFR. Naopak, pri pravostranných nádoroch bol významne zlepšený PFS (HR 1,53, 95 % CI 1,16 – 2,01, $p = 0,003$) a trend k zlepšenému OS (HR 1,3, 95 % CI 0,97 – 1,74, $p = 0,081$) u pacientov liečených liečbou anti-VEGF.

Tieto zistenia zmenili klinické odporúčania liečby prvej línie pacientov s mCRC. Pri liečbe ľavostranných RAS-WT nádorov by mala byť preferovaná kombinácia chemoterapie s anti-EGFR liečbou a nie s anti-VEGF. Pri pravostranných nádoroch sa uprednostňuje anti-VEGF v kombinácii s chemoterapiou.

Mikrosatelitová instabilita/defektný MMR systém a jej postavenie pri imunoterapii

Mikrosatelitová instabilita (MSI) vzniká v dôsledku defektného systému MMR proteínov (dMMR), ktorý je zodpovedný za korekciu chybného párovania nukleotidových báz pri replikácii DNA. Medzi najčastejšie chybné proteíny patria MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2. Mikrosatelitovo-instabilné tumory (MSI-H) sú celkovo prítomné približne v 15 % prípadov s CRC, z ktorých asi 12 % je sporadických CRC a asi 3 % sú asociované s Lynchovým syndrómom (55). Nádory MSI-H obsahujú nadmerné mutácie a môžu generovať tzv. „neoantigény“, ktoré môžu slúžiť ako cieľ pre lieky ovplyvňujúce imunitnú reakciu (56).

Pembrolizumab je IgG4 monoklonálna protilátka proti programovanej smrti (PD-1) a bola skúmaná autormi Le et al. (57) v štúdií fázy II, v ktorej bolo 53 pacientov s mCRC s dMMR a proficientným MMR (pMMR) liečených pembrolizumabom. Miera objektívnej odpovede bola pozorovaná u 89 % (25/28) a 16 % (4/25) v skupinách s dMMR a pMMR. Medián PFS a OS nebol dosiahnutý u pacientov s dMMR oproti 2,4 a 6 mesiacom pre skupinu pacientov s pMMR. Štúdia CheckMate 142 fázy II hodnotila účinnosť nivolumabu, iného inhibítora PD-1 (58). Overman et al. publikovali efektívnosť imunoterapie u 74 predliečených pacientov zvýšenú objektívnu odpoveď u 31 % (23/74) pacientov a 69 % (51/74) dosiahlo kontrolu ochorenia viac ako 12 týždňov. Medián trvania odpovede nebol dosiahnutý a 8 pacientov malo objektívnu odpoveď trvajúcu dlhšie ako 12 mesiacov. Na základe týchto faktov bolo zrejmé, že pembrolizumab aj nivolumab poskytujú novú liečebnú možnosť pre pacientov s MSI-H tumormi.

Napriek malému počtu zaradených pacientov v klinických štúdiách

FDA neodkladne schválila pembrolizumab a nivolumab na liečbu pacientov s MSI-H mCRC predliečených chemoterapiou (59). Dlho očakávaná štúdia fázy III KEYNOTE 177 prezentovaná na ASCO 2020 (60) porovnávala efekt imunoterapie (pembrolizumabu) v porovnaní so štandardnou chemoterapiou plus anti-EGFR alebo anti-VEGF v prvej línii liečby pacientov s MSI-H v metastatickom štádiu ochorenia. Ukázalo sa, že pembrolizumab je lepší ako chemoterapia, pretože preukázal 40 % zníženie rizika progresie ochorenia ($p = 0,0002$). Miera prežitia bez progresie bola 55 % pri pembrolizumabe oproti 37 % pri chemoterapii po 12 mesiacoch a 48 % oproti 19 %, po 24 mesiacoch. Miera potvrdenej objektívnej odpovede bola 43,8 %, respektíve 33,1 %, pričom medián trvania odpovede nebol dosiahnutý v ramene s pembrolizumabom (2,3 – 41,4 mesiaca) oproti 10,6 mesiaca pri chemoterapii (2,8 – 37,5 mesiaca). Trvanie odpovede po 24 mesiacoch bolo dokumentované u 83 % pacientov liečených pembrolizumabom oproti 35 % pacientov liečených chemoterapiou. Uvedené výsledky svetoví lídri považujú za prelomové!

Široké použitie imunoterapie je všeobecne obmedzené, pretože počet pacientov s MSI-H tumormi v metastatickom štádiu CRC je veľmi nízky, približne 5 % (61).

Prognostický/prediktívny BRAF?

Gén BRAF je umiestnený na ľudskom chromozóme 7 a kóduje proteín BRAF, známy aj ako serín/treonín-proteínkináza B-Raf. Je členom rodiny proteínov Raf, ktorá sa podieľa na bunkovej signálnej dráhy KRAS. Aktívne mutácie BRAF sa väčšinou vyskytujú v kodóne 600 a sú známe ako mutácia V600E. Je prítomná približne u 10 % sporadických prípadov CRC (62). Existujú silné dôkazy o jeho použití ako prognostického faktora v porovnaní s jeho prediktívnou hodnotou, aj keď sa objavujú údaje týkajúce sa predikcie odpovede na liečbu anti-EGFR.

V štúdií Tran et al. (63) bolo skúmaných 524 pacientov s mCRC so známym mutačným stavom BRAF a hodnotil sa vplyv mutácie BRAF na prognózu.

BRAF mutovaní pacienti (BRAF-MT) mali významne horšie prežívanie s mOS 10,4 oproti 34,6 mesiaca ($p < 0,001$). Skupina BRAF-MT bola častejšie spojená s pravostrannými nádormi a s MSI-H. Takisto vykazovali vyšší potenciál metastatického šírenia s predilekciou do peritonea a lymfatických uzlín. Následné analýzy štúdií fázy III potvrdili, že BRAF-MT je ukazovateľom horšej prognózy (64). V súhrnnej analýze autorov Venderbosch et al. (65) bolo vyšetrených viac ako 3 000 vzoriek pacientov. Pacienti s BRAF-MT mali horšie PFS (HR 1,34, 95 % CI 1,17 – 1,54) a OS (HR 1,91, 95 % CI 1,66 – 2,19) v porovnaní s BRAF-WT pacientmi.

Podľa posledných dát klinických štúdií pribúdajú poznatky o negatívnej prediktívnej hodnote mutácie BRAF V600E v súvislosti s anti-EGFR liečbou. Metaanalýza od Pietrantonio et al. (66) hodnotili ako cetuximab/panitumumab v prvej aj druhej línii. Kombinácia s anti-EGFR liečbou nezlepšila prínos terapie v skupine BRAF-MT. PFS (HR 0,88, 95 % CI 0,67 – 1,14, $p = 0,33$) a OS (HR 0,91, 95 % CI 0,62 – 1,34, $p = 0,63$) sa významne nelíšili v porovnaní s kontrolnou skupinou. Naopak, Rowland et al. (67) pri metaanalýze 8 štúdií ukázali dlhšie OS u pacientov s BRAF-WT pri použití anti-EGFR terapie (HR 0,81, 95 % CI 0,70 – 0,95), čo sa nepozorovalo u pacientov s BRAF-MT. Test interakcie však nebol štatisticky významný, v dôsledku toho sa autori zhodujú, že v súčasnosti nie je k dispozícii dostatok dôkazov na preukázanie faktu, že nádory s BRAF-MT reagujú odlišne na anti-EGFR liečbu. Analýza štúdie VOLFI zistila pôsobivo zvýšenú mieru objektívnej odpovede u pacientov s mutáciou BRAF, ktorí boli liečení panitumumabom v prvej línii v kombinácii s FOLFOXIRI v porovnaní so samotným tripletom (86 % oproti 22 %), hoci PFS bol porovnateľný v oboch liečebných ramenách. Za zmienku stojí, že počet pacientov bol malý ($n = 16$) a je potrebná opatrná interpretácia (68). Celkovo možno povedať, že hromadiace sa dôkazy naznačujú, že liečba anti-EGFR môže byť zaujímavá pre pacientov s mCRC s mutáciou BRAF, ak sa používajú v neskorších líniiach liečby, v súčasnosti však nejde o liečbu prvej voľby. Ako sa preukázalo v malej podskupinovej analýze štúdie

TRIBE (36) a ďalších skupín pacientov (66, 67), FOLFOXIRI plus bevacizumab môžu byť pre týchto pacientov takisto prospešnou prvolíniovou liečbou a sú zahrnuté do ESMO odporúčaní pre pacientov s BRAF-MT mCRC (16). V tejto populácii pacientov môžu byť účinné aj ďalšie lieky anti-VEGF. U 482 (39 %) pacientov v štúdií VELOUR, ktoré preukázali prínos afliberceptu v kombinácii s FOLFIRI, je prospešnou liečbou druhej línie pre mCRC, pacienti s BRAF-MT (n = 36) mali väčší prínos z pridania afliberceptu oproti placebo k FOLFIRI (medián OS 10,3 oproti 5,5 mesiaca) v porovnaní s pacientmi s WT BRAF (13,0 oproti 12,4 mesiaca) (69). Rozdiel však nebol signifikantný [HR 0,49 (95 % CI 0,22 – 1,09), p = 0,08], pravdepodobne pre nízky počet pacientov (69). Podobné výsledky boli zaznamenané v biomarkerovej analýze štúdie RAISE, kde pridanie ramucirumabu k FOLFIRI poskytlo nevýznamný prínos pre BRAF-MT nádory (70).

Patogenetická inhibícia BRAF V600E spôsobuje rýchlu spätnoväzbovú aktiváciu EGFR, ktorá podporuje pokračujúcu proliferáciu nádorov (71). Tento fakt poukázal na synergický efekt inhibície EGFR s inhibíciou BRAF V600E v CRC (obrázok 2) (71). Štúdie fázy I/II s dabrafenibom a trametinibom preukázali, že inhibitor BRAF dabrafenib plus trametinib (inhibitor MEK) mali synergickú aktivitu u pacientov s BRAF-MT V600E v trojkombinácii s panitumumabom a došlo k numerickému zlepšeniu ORR (21 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali panitumumab plus buď dabrafenib (10 %), alebo trametinib (0 %). Mali dlhší PFS (4,2 oproti 3,5 alebo 2,6 (CI) 0,26 – 0,66; p < 0,001] v porovnaní s pacientmi liečenými cetuximabom a irinotekanom u predliečených pacientov s mCRC (72). Ďalšia sľubná kombinácia enkorafenibu (inhibitor BRAF), binimetinibu (inhibitor MEK) a cetuximabu sa hodnotila v štúdií BEACON. Aktualizovaná analýza autorov Kopetz et al. (73) na ASCO 2020 predstavila päťročné údaje o DFS a OS pre enkorafenib plus cetuximab s alebo bez MEK inhibítora binimetinibu. Napriek vyššej ORR v ramene s tripletom (26 % oproti 20 %), pri mediáne sledovania 12,8 mesiaca nebol žiadny rozdiel ani v OS (9,3 mesiaca), ani v PFS (4,3 – 4,5 mesiaca)

s alebo bez binimetinibu, čím sa posilňuje odporúčenie kombinácie enkorafenibu a cetuximabu pre pacientov s BRAF-MT v následnej línii. V budúcnosti očakávame výsledky uvedených liečebných režimov v kombinácii v prvej línii liečby mCRC pri BRAF-MT nádoroch.

Za zmienku stojí, že rôzne formy BRAF mutácie (non-V600/non-V600E) môžu mať rôzne klinické dôsledky v porovnaní s mutáciami BRAF V600E (74). Odporúča sa mutačný stav BRAF hodnotiť súčasne so stavom RAS pre zhodnotenie prognózy a/alebo pri selekcii pacientov do klinických skúšaní (16). Prediktívny potenciál stavu mutácie BRAF ešte nie je potvrdený.

Napriek sporným klinickým dátam lídri ESMO neodporúčajú podanie cetuximabu/panitumumabu u pacientov s mutáciou BRAF V600E.

HER2 ako nový hráč?

Medzi ďalšie sľubné biomarkery v liečbe mCRC patria receptory HER2 a HER3. Približne pri 5 % pacientov s mCRC nádorov je detegovateľná amplifikácia alebo mutácia HER2, čo môže viesť k rezistencii na liečbu zameranú na EGFR, ktorú spôsobuje aktiváciou bypassovej signálnej dráhy (75, 76). Aj keď prognostická úloha HER2 zostáva neistá, jej prítomnosť je spojená s horšími výsledkami prežívania (81, 85). Rastie záujem aj o HER2 ako terapeutického cieľa v mCRC. Ukázalo sa, že duálna blokáda HER2 s monoklonálnou protilátkou (pertuzumab alebo trastuzumab) a inhibítorom tyrozínkinázy (lapatinib) inhibuje rast nádoru pri xenotransplantoch derivovaných z HER2 pozitívnych pacientov s mCRC (77, 78). Okrem toho výsledky štúdie II. fázy HERACLES-A ukázali, že duálna blokáda bola účinná a dobre tolerovaná u pacientov s HER2-pozitívnym RAS-WT mCRC, refraktérnym na štandardnú liečbu (79). Terapia zameraná na HER2 bola účinná aj v štúdií fázy IIa MyPathway, ktorá zahŕňala 57 pacientov s refraktérnym HER2-amplifikovaným/nadmerne exprimujúcim CRC liečených trastuzumabom a pertuzumabom, miera ORR bola 32 % (90). Je zaujímavé, že táto štúdia zahŕňala pacientov s KRAS-MT CRC, ale účinnosť terapie zameranej

na HER2 bola výrazne vyššia u pacientov so statusom nádoru KRAS-WT (80).

Provokatívne údaje boli hlásené z ASCO 2020 z multicentrickej otvorenej štúdie fázy II DESTINY-CRC01, ktorú uskutočnili Siena et al. (81) trastuzumab deruxtecan u pacientov s pokročilým CRC HER2 + (81). Zo 78 liečených pacientov malo 53 vysokú expresiu HER2 (IHC 3+ alebo IHC 2+ / FISH+) a 25 malo nízku expresiu (IHC 2+ / FISH-, IHC 1+). Tridsať percent s vysokou expresiou dostávalo predchádzajúcu liečbu zameranú na HER2. Medzi vysokými expresormi bola miera odpovede 45,3 %, miera kontroly ochorenia bola 83 % a mPFS bol 6,9 mesiaca. Pri nízkych expresoroch neboli pozorované žiadne odpovede. Trastuzumab deruxtecan sa určite posunie do skorších línii liečby HER2 pozitívnych pacientov s mCRC.

Ak ide o HER3, štúdia PICCOLO ukázala, že pacienti s RAS-WT mCRC a vysokou expresiou HER3 mRNA výrazne profitovali z liečby panitumumabom, zatiaľ čo pacienti s nízkou expresiou HER3 mRNA nie (91). U PFS (p = 0,001) a OS (p = 0,004) boli štatisticky významné interakcie biomarkerov s efektívnosťou liečby (82).

Klinické charakteristiky

Vek pacienta

Približne 60 % CRC je diagnostikovaných u pacientov vo veku nad 65 rokov (83), so stredným vekom diagnózy 67 rokov. Podiel starších dospelých sa v posledných desaťročiach neustále zvyšuje a očakáva sa, že počet prípadov mCRC u starších ľudí v blízkej budúcnosti stúpne. Táto podskupina populácie má špeciálne postavenie, napriek tomu bola vo väčšine klinických štúdií historicky nedostatočne zastúpená a to iba s jednou tretinou účastníkov vo veku viac ako 65 rokov (84). V posledných rokoch sa čoraz viac uznáva potreba geriatricky zameranej onkológie.

So starnutím dochádza k poklesu funkcie kritických orgánov. Zmeny vo fyziológii pečene a obličiek môžu spomalit metabolizmus a elimináciu liečiva, čo môže zvýšiť toxicitu pri liečbe variabilnou farmakokinetikou a farmakodynamikou. Znižuje sa aj rezerva kostnej

drene a starší dospelí sú náchylnejší na cytopénie súvisiace s chemoterapiou (85). Prítomnosť významných komorbíd s vekom stúpa tiež. Arteriálna hypertenzia a cukrovka sú najbežnejšími ochoreniami v pozorovacej štúdii u novodiagnostikovaných pacientov s nádorovým ochorením (86). To ovplyvňuje nielen celkový stav jednotlivca, ale má to aj dôsledky pri liečbe protinádorovou chemoterapiou.

U starších pacientov s mCRC so zachovaným výkonnostným stavom (ECOG 0-1) sa v liečbe používajú podobné režimy ako u mladších pacientov (FOLFOX alebo FOLFIRI v kombinácii s biologickými liekmi). Viaceré štúdie naznačujú, že použitie režimov obsahujúcich fluoropyrimidín-oxaliplatinu u starších ľudí vedie k podobným hodnotám OS a PFS ako v mladšej populácii (87), avšak tieto dáta neboli vždy konzistentné. Jedna štúdia od Arkenau et al. preukázala, že mOS bol signifikantne kratší u osôb starších ako 70 rokov (18,8 oproti 14,4 mesiaca, $p = 0,013$). Cen et al. (88) uskutočnil populačnú štúdiu s viac ako 46 000 staršími pacientmi a zistil, že režimy obsahujúce oxaliplatinu majú vyššiu incidenciu nežiaducich účinkov vrátane nauzey, neutropénie a neuropatie v porovnaní so samotným 5-FU. Ak ide o režim FOLFIRI, klinické dáta naznačujú porovnateľnú bezpečnosť a účinnosť u starších aj mladších pacientov (88).

U pacientov so zníženým výkonnostným stavom je na základe dostupnej literatúry odporúčané podávať menej agresívne liečebné režimy napr. fluoropyrimidínové deriváty, z biologických látok bevacizumab. Štúdia MRC FOCUS2 ukázala, že 5-FU plus oxaliplatinu viedli k trendu lepšieho mPFS (5,8 oproti 4,5 mesiaca, $p = 0,07$) v porovnaní so samotným 5-FU (89). V tejto štúdii mali pacienti podanú liečbu v 20 % redukcii celkovej dávky s možnosťou jej navýšenia, ak pacient toleroval počiatočnú liečbu. Štúdia AVEX od Cunninghama et al. (90) bola štúdiá fázy III, do ktorej boli zaradení pacienti iba viac ako 70 rokov (90). Pacienti dostávali buď bevacizumab plus kapecitabín alebo samotný kapecitabín. Kombinácia viedla k dlhšiemu mPFS (9,1 oproti 5,1 mesiaca, $p < 0,0001$). Jednou výhradou však je, že kapecitabín bol spojený s viacerými ne-

žiaducimi účinkami súvisiacimi s liečbou v porovnaní s krátkodobým infúznym podaním 5-FU. Bevacizumab musí byť podávaný s opatrnosťou, pretože riziko arteriálneho tromboembolizmu je vysoké u starších pacientov a lekári by sa mali vyhnúť jeho použitiu u pacientov s nedávnyim infarktomyokardu, cerebrovaskulárnou príhodou alebo ťažkou nekontrolovanou hypertenziou.

Na ASCO 2020 boli prezentované pozitívne dáta zo štúdie fázy II PANDA, Lonardi et al. (91), kde boli randomizovaní pacienti s mCRC nad 70 rokov a RAS-WT. Bolo porovnávané podanie 5-FU/LV v kombinácii s panitumumabom oproti FOLFOX + panitumumab. Medián PFS bol 9,6 mesiaca v ramene s FOLFOX + panitumumab (95 % CI 8,8 – 10,9) a 9,1 mesiaca (95 % CI 7,7 – 9,9) v ramene 5FU/LV + panitumumab. Miera ORR bola 65 %/57 %. Na základe týchto dát môžeme konštatovať, že kombinácia 5-FU/LV s panitumumabom je aplikovateľná u vybranej populácie pacientov nad 70 rokov.

U starších pacientov so zlým funkčným stavom je možné zvoliť monoterapiu fluoropyrimidínom (5-FU/kapecitabín). V retrospektívnej analýze Teixeira et al. (92) skúmali účinky chemoterapie na pacientov so zníženým výkonnostným stavom (t. j. ECOG 3/4). Pri stratifikácii podľa ECOG chemoterapia viedla k nevýznamnému zvýšeniu prežívania (6,8 oproti 2,3 mesiaca, $p = 0,13$), ale bolo skúmaných len 240 pacientov. Podľa metaanalýzy 9 štúdií Sargent et al. (93) ukázali, že u pacientov s ECOG 2 bol obdobný prínos na prežívaní ako u pacientov s ECOG 0/1, ale u pacientov s ECOG 2/3 bolo viac nežiaducich účinkov a vyššia 60-denná úmrtnosť (2,8 oproti 12 %, $p < 0,0001$).

Pacienti s diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) predstavuje rastúci medicínsky problém (94). Do roku 2025 sa očakáva zvýšenie prevalencie o viac ako 40 %. Samotný DM sa považuje za mierny rizikový faktor pre CRC s odhadovaným relatívnym rizikom 1,38 a 1,20 pre malignitu hrubého čreva a konečníka v porovnaní s nediabetikmi (95). V súčasnosti však pre túto konkrétnu skupinu neexistujú žiadne odporúčania v rámci skriningu CRC. Napriek

tomu je potrebné venovať osobitnú pozornosť liečbe tejto skupiny pacientov s mCRC. Až 50 % diabetických pacientov má prejavy periférnej neuropatie, ktoré sa klinicky prejavujú ako strata citlivosti koncových častí horných aj dolných končatín. Preto je potrebné starostlivo zvážiť použitie oxaliplatinu v liečbe mCRC. Oxaliplatinu je spojená s dvoma odlišnými typmi neurotoxicity, a to akútnej a chronickej v podobe senzorickej neuropatie. Predpokladá sa, že mechanizmom chronickej senzorickej neuropatie je vstup oxaliplatinu do gangliónu dorzálnych koreňov, čo vedie k apoptóze neurónov (96). Existujú však protichodné dôkazy o vplyve DM na incidenciu neurotoxicity vyvolanú oxaliplatinou. Štúdie preukázali, že dlhodobý účinok oxaliplatinu na periférnu neuropatiu je závislý od celkovej dávky, pričom perzistujúca neuropatia sa pozoruje u 10 – 15 % pacientov po kumulatívnej dávke vyššej ako 780 – 850 mg/m² (97). V retrospektívnej štúdii Uwaha et al. (98) nemala prítomnosť DM vplyv na závažnosť periférnej neuropatie vyvolanej oxaliplatinou. Údaje však naznačujú, že u pacientov s DM sa môže vyvinúť komplikácia pri nižšej strednej kumulatívnej dávke oxaliplatinu v porovnaní s pacientmi bez DM (388 mg/m² oproti 610 mg/m²). Ďalej sa predpokladá, že u 50 % pacientov s DM sa neuropatia rozvíja skôr ako v skupine pacientov bez DM (5 cyklov proti 8 cyklom, $p = 0,35$), aj keď dáta neboli štatisticky významné (98).

U osôb s DM sa môže vyskytnúť častá hnačka, ktorá je popísaná až u štvrtiny pacientov. To môže súvisieť s mnohými mechanizmami vrátane poruchy motility spôsobenej diabetickou neuropatiou a/alebo antidiabetikami, ako je metformín.

Jedným z aspektov, ktoré nemožno zanedbávať pri starostlivosti o diabetikov s CRC, je riziko vedľajších účinkov po premedikácii dexametazónom. Glukokortikoidy ovplyvňujú homeostázu glukózy znížením regulácie transportérov v kostrovom svali, zvýšenou produkciou glukózy v pečeni, inhibíciou väzby inzulínu na jeho receptory na povrchu buniek a zníženou sekréciou inzulínu z Langerhansových ostrovčekov (99). Preto sa u pacientov s DM môže pri

užívaní dexametazónu vyskytnúť častá vysoká hladina glukózy v krvi. V praxi by mali onkológovia požiadať pacientov, aby sledovali stav glykémie a podľa potreby upravili svoju antidiabetickú liečbu.

Všeobecne možno konštatovať, že publikované dáta nepodporujú odlišný prístup k liečbe diabetikov s CRC alebo bez DM. Najviac znepokojujúcim klinickým problémom je periférna neuropatia, ale na základe obmedzených údajov nie je jednoznačné, či DM by mal vplyv na výskyt alebo závažnosť neuropatie vyvolanej oxaliplatinou.

Záver

CRC ako druhá najčastejšie diagnostikovaná malignita vo vyspelých krajinách bude predstavovať prehlbujujúcu sa nielen medicínsku, ale aj socio-ekonomickú záťaž. Bude to spôsobené najmä starnutím cieľovej populácie. Napriek zavedeniu rutinných skriningových programov je podstatná časť CRC stále diagnostikovaná v metastatickom štádiu. Našťastie, v poslednom desaťročí došlo k významnému pokroku vo vývoji nových cielených liekov. V súčasnosti je jedným z najnaliehavejších problémov hľadanie účinnejších spôsobov, ako využiť tieto pokroky výberom správnych pacientov pre správnu terapiu v pravý čas. Prispôbenie existujúcich liečebných možností na základe mutačného stavu RAS, BRAF, MSI alebo HER2 ako aj individualizácia liečby starších, komorbídnych pacientov predstavuje naše súčasné úsilie v poskytovaní personalizovanej starostlivosti v onkológii.

Ďalšia klinická validácia mnohých tu spomenutých biomarkerov je stále potrebná. Validácia a translácia nových biomarkerov do klinickej praxe je však zložitý proces. Zahŕňa množstvo čiastkových krokov, z ktorých každý má svoj vlastný súbor výziev. V našich podmienkach je mnoho biomarkerov validovaných spätne, čo z pohľadu pacienta predstavuje časový posun pri výbere optimálnej prvolíniovej terapie. Liečebné možnosti pacientov s mCRC na Slovensku sú limitované aj v dôsledku nastavenej liekovej politiky. Preto je nutné, aby sme pri týchto limitovaných možnostiach liečby správne zvolili optimálnu sekvenciu. Bohužiaľ, aj pri známých dá-

tach o nevhodnosti kombinácií určitých liekov (anti-EGFR s perorálnym alebo bolusovým fluorovaným pyrimidínom) v našej klinickej praxi sa stále objavujú pacienti s týmto nesprávnym výberom liečby. Preto je potrebná intenzívna komunikácia, školiace a vedecké semináre podporujúce erudíciu a kvalitu ošetrovujúcich onkológov. Dúfame, že aj týmto článkom prispejeme k prehľbovaniu poznatkov slúžiacich najmä na úspešnú liečbu našich pacientov. Celkovo môžeme byť optimistickí v tom, že pokračujúca perspektívna validácia biomarkerov spolu s ďalším vývojom technológií molekulárneho profilovania pacientov pomôže dosiahnuť cieľ skutočnej individualizovanej liečby pacientov s mCRC.

Literatúra

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results program. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. Dostupné na: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>>. (retrieved March 1, 2018).
- Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *British Medical Journal*. 1993;306(6880):752-755.
- Heinemann V, von Weikersthal LF, 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. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1065-1075.
- Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(10):1407-1418.
- Petrelli N, Douglas HO Jr., Herrera L, et al. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(10):1419-1426.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(13):905-914.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(1):23-30.
- Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229-237.
- Deenen MJ, Tol J, Burylo AM, et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(10):3455-3468.
- Dhelens C, Bonadona A, Thomas F, et al. Lethal 5-fluorouracil toxicity in a colorectal patient with severe dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(3):699-701.

- Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T > G, c.1236G > A/HapB3, and c.1601G > A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1639-1650.
- Udar N, Lofton-Day C, Dong J, et al. Clinical validation of the next-generation sequencing-based Extended RAS Panel assay using metastatic colorectal cancer patient samples from the phase 3 PRIME study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(10):2001-2010.
- Loriot MA, Ciccolini J, Thomas F, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPX networks. *Bull Cancer*. 2018;105(4):397-407.
- Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1459-1467.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-1422.
- Simmer F, Venderbosch S, Dijkstra JR, et al. MicroRNA-143 is a putative predictive factor for the response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(26):22996-3007.
- Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenom Pers Med*. 2017;10:61-8. The Evolving Biomarker Landscape in mCRC 1389
- Tejpar S, Yan P, Piessevaux H, et al. Clinical and pharmacogenetic determinants of 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan toxicity: results of the PETACC-3 trial. *Eur J Cancer*. 2018;99:66-77.
- Cheng L, Li M, Hu J, et al. UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a system review and meta-analysis in Asians. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:551-60.
- Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2017;29(1):44-70.
- El-Baiomy MA, El-Kashef WF. ERCC1 expression in metastatic triple negative breast cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(2):507-513.
- Ryu H, Song IC, Choi YS, et al. ERCC1 expression status predicts the response and survival of patients with metastatic or recurrent cervical cancer treated via platinum-based chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9402.
- ClinicalTrials.gov. Study of bevacizumab + mFOLFOX6 versus bevacizumab + FOLFIRI with biomarker stratification in participants with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC) (MAVERICC). NCT01374425. 2011. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374425>. Accessed 11 July 2019.
- Parikh AR, Lee FC, Yau L, et al. MAVERICC, a randomized, biomarker-stratified, phase 2 study of mFOLFOX6-bevacizumab vs FOLFIRI-bevacizumab as firstline chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25(10):2988-2995.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(23):2335-2342.
- Hurwitz H, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: Pooled analysis from seven randomized controlled trials. *The Oncologist*. 2013;18(9):1004-1012.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as

- firstline treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the prime study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4697-4705.
29. Saletti P, Molinari F, De Dosso S, et al. EGFR signaling in colorectal cancer: a clinical perspective. *Gastrointest Cancer*. 2015;5:21-38.
30. Jančík S, Drábek J, Radzich D, et al. Clinical relevance of KRAS in human cancers. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010;2010:13. Article ID 150960.
31. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1757-1765.
32. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4706-4713.
33. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-1034.
34. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1626-1634.
35. Soric MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015;26(1):13-21.
36. 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.
37. Modest D, von Fischer WL, Decker T, et al. Randomized phase III study of fluoropyrimidine (FP) plus bevacizumab (BEV) vs. FP plus irinotecan (IRI) and BEV as first-line therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC): German AIO KRK0110 (ML22011) study [abstract O-026]. *Ann Oncol*. 2017;28:mdx262.025.
38. Satake H, Sunakawa Y, Miyamoto Y, et al. A phase II trial of 1st-line modified-FOLFOXIRI plus bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer harboring RAS mutation: JAC-CRO CC-11. *Oncotarget*. 2018;9(52):18811-18820.
39. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-1422.
40. ClinicalTrials.gov. A phase 1, study evaluating the safety, tolerability, PK, and efficacy of AMG 510 in subjects with solid tumors with a specific KRAS mutation. NCT03600883. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600883>. Accessed 11 July 2019.
41. ClinicalTrials.gov. MRTX849 in patients with cancer having a KRAS G12C mutation. NCT03785249. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249>. Accessed 11 July 2019.
42. van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408-1417.
43. Van Cutsem E, Köhne CH, Lang 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15):2011-2019.
44. Douillard JY, Siena 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4697-4705.
45. Brodowicz T, Vrbancic D, Kaczirek K, et al. FOLFOX4 plus cetuximab administered weekly or every two weeks in first-line treatment of patients with KRAS and NRAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2014;32:LBA391.
46. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):3505.
47. Bachet JB, Bouche O, Taieb J, et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from 1390 J. Taieb et al. patients with metastatic colorectal cancer: the AGE0 RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1211-1219.
48. Venook AP. Right-sided vs left-sided colorectal cancer. *Clinical Advances in Hematology Oncology*. 2017;15(1):1-3.
49. Meza R, Jeon J, Renehan AG, et al. Colorectal cancer incidence trends in the United States and United Kingdom: Evidence of right- to left-sided biological gradients with implications for screening. *Cancer Research*. 2010;70(13):5419-5429.
50. Saltzstein SL, Behling CA. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: A study of 213,383 cases from the California Cancer Registry. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007;41(2):173-177.
51. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Annals of Oncology*. 2014;25(10):1995-2001.
52. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2017;3(2):211-219.
53. Brul'e SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *European Journal of Cancer*. 2015;51(11):1405-1414.
54. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *European Journal of Cancer*. 2017;70:87-98.
55. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-2087.
56. Granier C, De Guillebon E, Blanc C, et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. 2017;2(2). *ESMO Open*.
57. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2509-2520.
58. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate142): An open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1182-1191.
59. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer, Version 3.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf, (retrieved October 15, 2018). (retrieved October 15, 2018).
60. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Journal of Clinical Oncology 2020 38:18_suppl, LBA4-LBA4 Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study.
61. Boland P, Ma W. Immunotherapy for colorectal cancer. *Cancers*. 2017;9(5):50.
62. Barras D. BRAF mutation in colorectal cancer: an update. *Biomarkers in Cancer*. 2015;7:9-12.
63. 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(20):4623-4632.
64. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3MRC COINtrial. *The Lancet*. 2011;377(9783):2103-2114.
65. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(20):5322-5330.
66. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2015;51(5):587-594.
67. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2015;112(12):1888-1894.
68. Geissler M, Klingler T, Riera Knorrenschild J, et al. 1st-line mFOLFOXIRI + panitumumab vs FOLFOXIRI treatment of RAS WT mCRC: a randomized phase II VOLFI trial of the AIO (KRK-0109) [453PD]. *Ann Oncol*. 2018;29:mdy281.001.
69. Wirapati P, Pomella V, Vandenbosch B, et al. Velour trial biomarkers update: impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):3538.
70. Yoshino T, Portnoy DC, Obermannová R, et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and secondline ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE—a global phase III study. *Ann Oncol*. 2018;30(1):124-131.
71. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012;483(7387):100-103.
72. Kopetz S, McDonough SL, Morris VK, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol*. 2017;35(4):520.
73. Scott Kopetz, Axel Grothey, Eric Van Cutsem et al. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:4_suppl, 8-8. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC).
74. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. (Non-V600) BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2624-2630.
75. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1108-1119.
76. Kavuri SM, Jain N, Galimi F, et al. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. *Cancer Discov*. 2015;5(8):832-841.
77. Laurent-Puig P, Balogoun R, Cayre A, et al. ERBB2 alterations a new prognostic biomarker in stage III colon cancer from a FOLFOX based adjuvant trial (PETACC8). *Ann Oncol*. 2016;27:4590.
78. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatient") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2011;1(6):508-523.
79. Leto SM, Sassi F, Catalano I, et al. Sustained inhibition of HER3 and EGFR is necessary to induce regression of HER2-amplified gastrointestinal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2015;21(24):5519-5531.
80. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):518-530.
81. Siena S, Di Bartolomeo M, Pratap K, et al. phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15suppl):4000-4000.
82. Seligmann JF, Hatch AJ, Richman SD, et al. Association of tumor HER3 messenger rna expression with panitumumab efficacy in advanced colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2017;4(4):564-568.

83. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics, Canadian Cancer Statistics 2017, Canadian Cancer Society, Toronto, Canada.
84. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: A 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(22):4626-4631.
85. Given B, Given CW. Older adults and cancer treatment. *Cancer*. 2008;113(12):3505-3511.
86. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, et al. The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Critical Review in Oncology/Hematology*. 2008;67(2):124-132.
87. Sastre J, Aranda E, Massutí B, et al. Elderly patients with advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity after first-line chemotherapy with oxaliplatin-based combinations: Comparative outcomes from the 03-TTD-01 phase III study. *Critical Review in Oncology/Hematology*. 2009;70(2):134-144.
88. Souglakos J, Pallis A, Kakolyris S, et al. Combination of irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI regimen) as first line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer: A phase II trial. *Oncology*. 2005;69(5):384-390.
89. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): An open-label, randomised factorial trial. *The Lancet*. 2011;377(9779):1749-1759.
90. 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. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1077-1085.
91. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15 suppl):4002-4002.
92. Crosara Teixeira M, Marques DF, Ferrari AC, et al. The effects of palliative chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients with an ecog performance status of 3 and 4. *Clinical Colorectal Cancer*. 2015;14(1):52-57.
93. Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(12):1948-1955.
94. Diabetes Canada. Diabetes Statistics in Canada. Dostupné na: <<http://www.diabetes.ca/how-you-can-help/advocate/why-federal-leadership-is-essential/diabetes-statistics-in-canada>>. (retrieved March 2, 2018).
95. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(11):1911-1921.
96. Ta LE, Espeset L, Podratz J, et al. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *NeuroToxicology*. 2006;27(6):992-1002.
97. Saif MW, Reardon J. Management of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2005;1(4):249-258.
98. Uwah AN, Ackler J, Leighton JC Jr., et al. The effect of diabetes on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Clinical Colorectal Cancer*. 2012;11(4):275-279.

MUDr. Štefan Pöršök, PhD.

II. onkologická klinika, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
stefan.porsok@nou.sk