

Súčasná možnosti a stratégia výberu liečby metastatického kolorektálneho karcinómu po zlyhaní 1. línie

MUDr. Juraj Beniak

POKO, Poprad

Kolorektálny karcinóm je závažný zdravotný problém na celom svete aj u nás, pričom Slovenská republika je na prvom mieste v incidencii a mortalite spomedzi štátov Európskej únie (1, 2). Napriek tomu, že systémová liečba metastatického kolorektálneho karcinómu sa za posledných 20 rokov veľmi zlepšila a v súčasnosti je medián prežívania pacientov 30 mesiacov, výsledky liečby nie sú uspokojivé a vyliečenie nie je možné pre väčšinu pacientov. Efektívna liečba v 1. línii sa považuje za kľúčovú pre výsledok liečby, avšak optimálna sekvencia a použitie chemoterapie a biologickej liečby nie je jasná. V 2. línii liečby je u väčšiny pacientov indikovaná antiangiogénna liečba, kým anti EGFR protilátky aj pri dobrej odpovedi na liečbu nevedli k zlepšeniu prežívania. V 3. línii je dôležitý molekulárny profil so zvážením podania alebo re-challenge anti EGFR liečby u RAS WT pacientov. Máme aj možnosť indikácie regorafenibu a fixnej kombinácie trifluridín + tipiracil a možnosť podania imunoterapie pri MSI-H choroby. Rozšírenie molekulárnej profilácie tumorov tiež viedlo k novým možnostiam cielennej liečby pri HER2 overexpressii, BRAF mutácii a NTRK fúzii.

Cieľom tohto prehľadového článku je poskytnúť klinickému podkladu na rozhodovanie po zlyhaní prvolíniovej liečby a perspektívu pre možné postupy v blízkej budúcnosti. Okrem všeobecných informácií sa článok bude venovať aj špecifickým klinickým situáciám, ktoré predstavujú výzvu pre manažment pacienta.

Kľúčové slová: metastatický kolorektálny karcinóm, liečba po zlyhaní 1. línie, sekvencia liečby, molekulárny profil, re-challenge, cielená liečba, imunoterapia

Current options and strategies for choosing treatment for metastatic colorectal cancer after first-line failure

Colorectal cancer is main health problem as globally as in our country with Slovakia holding the first place in incidence and mortality in European union. Despite improvement of median overall survival to 30 month during the last 20 years cure is not possible for majority of patients. The first line treatment is considered most important for survival yet optimal sequence of chemotherapy and biologicals is not agreed on. In the second line antiangiogenic drugs are indicated for the most patient while anti EGFR drugs have not show survival enhancement. In the third line molecular tumor profiling is important with anti EGFR antibodies use or re-challenge. Also we can use regorafenib or TAS-102 and in MSI-H subgroup immunotherapy is efficient. Molecular profiling expansion led to new options of targeted treatment for HER2 overexpression, BRAF mutations and NTRK fusions.

This review goal is to provide physician with base for clinical decision making and also perspective for future. In addition to general information the part of review are challenging clinical scenarios.

Key words: metastatic colorectal cancer, the first line treatment failure, treatment sequence, molecular profile, re-challenge, targeted treatment, immunotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(6):431-438

Úvod

Metastatický kolorektálny karcinóm (mKRC) je vo väčšine prípadov nevyliečiteľný. Liečba v 1. línii má najlepšiu odpoveď, najdlhšie trvanie do progresie, relatívne dobrú toleranciu a je to jediná línia liečby, ktorú dostanú všetci pacienti (3). Má preto kľúčový význam najmä u pacientov, ktorí by mohli byť potenciálne vhodní na resekciu metastatickej choroby. K liečbe v 1. línii je aj najviac štúdií, ktoré poskytujú dostatok informácií na výber postupu na základe klinických faktorov a molekulárnych biomarkerov.

Ak však cieľom liečby nie je kompletné odstránenie metastatickej choroby, je otázka najlepšej sekvencie aspoň taká dôležitá ako voľba v 1. línii. To isté platí aj o častej klinickej situácii opakovaných recidív a progresii po metastazetómii či lokálnych abláciách.

V klinickej praxi sa lekár snaží využiť všetky dostupné možnosti.

Takýto intuitívny prístup má aj racionálne odôvodnenie v dnes už klasickej štúdii v roku 2004, ktorá ukázala, že dostupnosť vtedy všetkých základných liekov – 5-fluorouracilu, Ca leucovorinu, oxaliplatinu a irinotekanu vedie k zlepšeniu prežívania (obrázok 1) (4). V roku 2005 bol publikovaný dodatok k tejto štúdii aj s použitím no-

Tabuľka 1. Efekt v liečby v kontinuu starostlivosti (3)

	1. línia	2. línia	3. línia
Miera odpovede	38 – 65 %	5 – 36 %	1 – 31 %
Miera kontroly choroby	81 – 90 %	59 – 86 %	41 – 75 %
Prežívanie bez progresie	9 – 12 mesiacov	4 – 7 mesiacov	2 – 5 mesiacov

vých údajov a výsledok bol potvrdený. Použitie všetkých troch liekov počas liečby malo v analýze autorov väčší význam ako použitie dubletu v 1. línii. Keďže použitie dubletu v 1. línii má väčšiu šancu, že pacient dostane všetky aktívne lieky, dublet v 1. línii bol odporučený.

Menovaná analýza použila vtedy dostupné štúdie chemoterapie, ale štúdia s bevacizumabom bola vtedy len jedna a štúdie s cetuximabom boli len v neskorých líniiach liečby. Podobné globálne analýzy berúce do úvahy pridanie angiangiogénnej a anti-EGFR liečby nie sú dostupné. V novších štúdiách sa sleduje aj celkové prežívanie (OS), prínos neskorších línii sa hodnotí ako neistý, ale princíp chemoterapie „použi všetky dostupné aktívne lieky“ sa berie ako samozrejmosť.

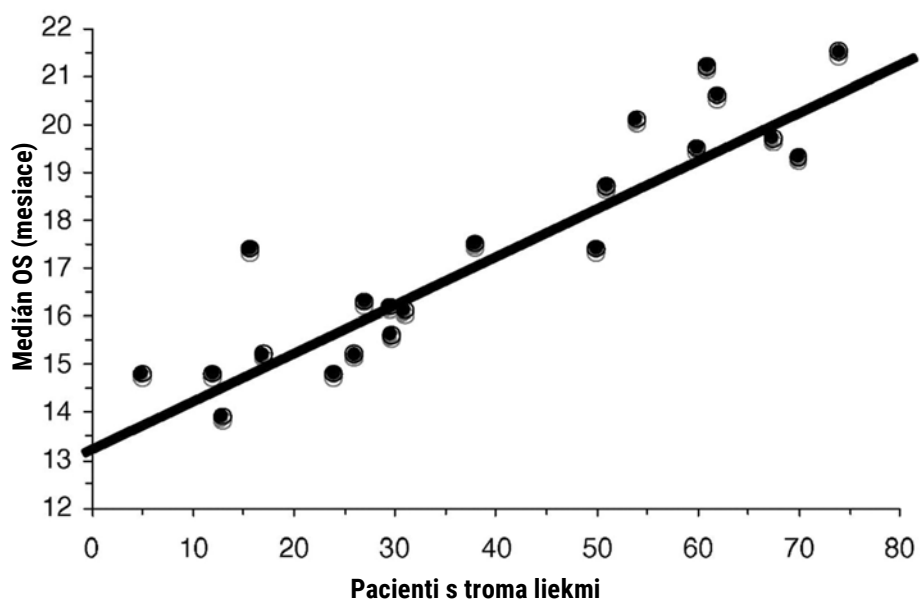
Liečba v 2. línii

Pre chemoterapiu dubletom je na podanie liečby v 2. línii vcelku jasný postup – sekvencia oxaliplatinový režim ⇒ irinotekanový režim alebo opačne. Po podaní FOLFOXIRI v 1. línii je postup menej jasný, odporúča sa dublet, prípadne znovu triplet, údaje sú aj o regorafenibe (5). Odporúčenie ESMO na liečbu je v tabuľke 2.

Pri biologickej liečbe v 2. línii sa dá povedať, že pridanie antiangiogénnej liečby k chemoterapii vedie k zlepšeniu prežívania, zatiaľ čo štúdie pridania antiEGFR protilátok k chemoterapii zlepšenie prežívania nepotvrdili. Preto by sa v 2. línii liečby mKRK mali používať hlavne kombinácie chemoterapie + antiangiogénna liečba. Platí to aj pre RAS WT pacientov, ktorí dostali v 1. línii bevacizumab – výsledky štúdií SPIRITT a PRODIGE 18 sú uvedené nižšie. Ak v 1. línii pacient nedostal s RAS WT chorobou žiadnu biologickú liečbu alebo je v 2. línii vhodné dosiahnuť dobrú odpoveď, je použitie antiEGFR protilátok odôvodnené. Pri RAS MT chorobe je indikovaná chemoterapia +/- antiangiogénna liečba (tabuľka 3) (5).

Antiangiogénne látky použité v 2. línii sa od seba líšia: bevacizumab je antiVEGF-A protilátka, ramucirumab

Obrázok 1. Dostupnosť troch liekov 5-FU/Ca leucovorin, irinotekan, oxaliplatina a medián prežívania pacientov (4)



Tabuľka 2. Prehľad odporúčaných možností v 2. línii (5)

Cieľ liečby stav pacienta	Molekulárny podtyp	Preferované režimy
Cytoredukcia: Konverzia Úľava symptómov Stabilizácia choroby	Všetko WT	1. lúnia dublet + antiEGFR: dublet + bev 1. lúnia dublet + bev: dublet + bev oxaliplatina → irinotekan irinotekan → oxaliplatina
	RAS MT	FOLFOX/FOLFIRI + bev alternatívne FOLFIRI + aflibercept alebo ramucirumab
	MSI-H	pembrolizumab nivolumab +/- ipilimumab
	BRAF MT V600E	cetuximab + encorafenib
	HER-2 amp.	druhá a vyššia lúnia? kombinácia anti HER2 liekov
	NTRK fúzie	druhá a vyššia lúnia? TRK inhibítor: larotrectinib, entrectinib
	Iné poruchy	zaradenie do štúdie
Krehkí pacienti	MSS MSI-H	5-FU, kapecitabín – ak dostali antiEGFR pembrolizumab, nivolumab

je antiVEGFR-2 protilátka a aflibercept je fúzny proteín, ktorý inhibuje VEGF a placentárny rastový faktor.

Či je po použití bevacizumabu v 1. línii vhodné prejsť na iné antiangiogénne látky alebo ostať na bevacizumabe, sa presne nevie, v štúdií PERMAD sa hľadajú biomarkery rezistencie na bevacizumab. Vysoké hladiny VEGF-D pravdepodobne korelujú s efektom ramucirumabu v štúdií RAISE.

Pri dostupnosti všetkých troch liekov sa vo väčšine prípadov preferuje bevacizumab, ale pri rýchlej progresii na bevacizumabe je odporučený aflibercept, prípadne regorafenib.

Postup v 2. línii liečby: RAS-WT pacienti, ktorí dostali v 1. línii chemoterapiu + antiEGFR protilátku

Po podaní antiEGFR protilátok v 1. línii sa odporúča podanie chemoterapie + antiangiogénnej liečby. Na tento postup sú predklinické údaje aj údaje zo štúdie FIRE-3, kde sa zdá, že podanie antiEGFR v 1. línii vytvára dobré prostredie na efekt antiangiogénnej liečby neskôr (6).

Ak bude možné kontinuálne sledovanie RAS mutačného statusu, je možné pri zachovaní RAS WT statusu aj pokračovanie cetuximabu s výmenou režimu chemoterapie (obrázok 2) (7).

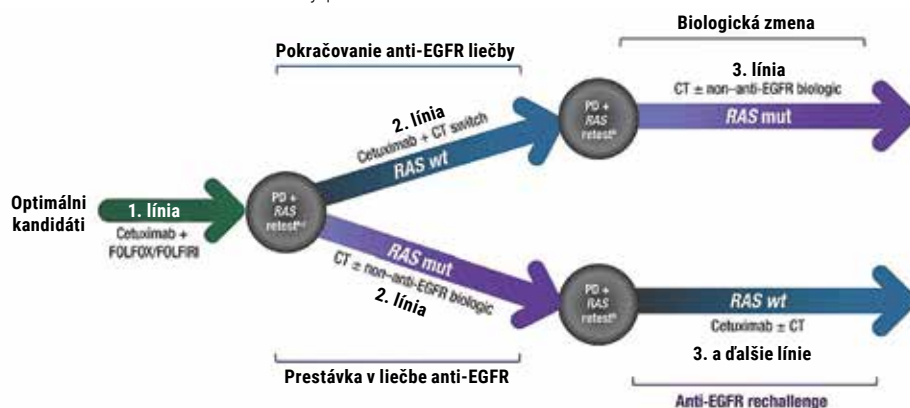
Tabuľka 3. Antiangiogénna liečba v 2. línii mKRK

Štúdia	Porovnávané režimy	Mediány PFS v mesiacoch	Medián OS v mesiacoch
ML18147: CHT + bev v 1. línii (Bennouna, Lancet Oncol, 2013)	štandardná CHT v 2. línii + bevacizumab	5,7 vs 4,1	11,2 vs 9,8
VELOUR: oxaliplatina v 1. línii (van Cutsem, JCO, 2012)	FOLFIRI +- aflibercept	6,9 vs 4,7	13,5 vs 12,1
RAISE: oxaliplatina + bev v 1. línii (Tabernero, Lancet Oncol, 2015)	FOLFIRI +- ramucirumab	5,7 vs 4,5	13,3 vs 11,7

Všetky rozdiely boli štatisticky významné

Tabuľka 4. Anti EGFR liečba v 2. línii mKRK

Štúdia	Porovnávané režimy	Mediány PFS v mesiacoch	Mediány OS v mesiacoch
EPIC (Sobrero, JCO, 2008)	irinotekan +- cetuximab	4,0 vs 2,6	10,7 vs 10,0
PICCOLO (Seymour Lancet Oncol, 2013)	irinotekan +- panitumumab	Medián nenahlasený, HR: 076	10,4 vs 10,9
Study 181 (Peeters, Ann Oncol 2014)	FOLFIRI +- panitumumab	6,7 vs 4,9	14,5 vs 12,5

Obrázok 2. Možná sekvencia liečby pri RAS WT chorobe**Tabuľka 5.** Bevacizumab vs antiEGFR v 2. línii po bevacizumabe v 1. línii RAS WT

	SPIRITT: RAS WT pacienti po oxali + bev		PRODIGE 18: KRAS WT po CHT + bevacizumab	
	FOLFIRI + bevacizumab	FOLFIRI + panitumumab	FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab	FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab
RR (%)	19	32	25	32
PFS (mes)	9,2	7,7	7,1	5,6
OS (mes)	21,4	18	15,8	10,4

Je samozrejmé, že na určenie postupu v 2. línii je veľmi dôležitá aj klinická situácia, ktorá je určená liečbou v 1. línii. Sekvencia liečby mKRK sa začína podaním v 1. línii liečby, kde môžu byť rôzne ciele liečby od pokusu o vyliečenie k paliácii a kde je možné využiť molekulárny profil na vedenie liečby. Problémom pri prechode do 2. a vyšších línii je fakt, že u viac ak o 50 % pacientov v 1. línii nie je možné pokračovať na danom režime do progresie bez prerušenia alebo de-eskalácie a sú nutné rôzne režimy udržiavacej liečby alebo pauzy v liečbe (8). Samozrejme, každý

výsledok liečby a zmena biologického charakteru choroby pri liečbe vytvára na pokračovanie v ďalších líniiach osobitnú klinickú situáciu, ktorú musíme brať do úvahy.

Je teda rozdiel, či je progresia priamo na liečbe, na udržiavacej liečbe alebo po pauze v liečbe. Je teda niekedy ťažké určiť, či sa treba pokúsiť o re-introdukciiu predchádzajúceho aktívneho režimu alebo už dať režim v 2. línii. Dlhší interval nepoužívania aktívneho lieku vedie skôr k jeho re-introdukcii.

Predklinické údaje nám môžu pomôcť pochopiť, ako antiVEGF a anti-

EGFR liečba modulujú mikroprostredie tumoru, a tak ovplyvňujú efekt podanej sekvencie.

Podanie bevacizumabu v 1. línii vedie k zvýšeniu sérových hladín VEGF-A a ďalších cytokínov. Dôsledkom je relatívna rezistencia na podanie antiEGFR v 2. línii a pri pokračovaní antiangiogénnej liečby je vhodné použitie látok, ktoré pôsobia na iné angiogénne mechanizmy, ako sú ramucirumab, regorafenib alebo aflibercept (3).

Postup v 2. línii liečby: RAS-WT pacienti, ktorí dostali v 1. línii chemoterapiu + bevacizumab

Zdalo by sa logické, aby sme u týchto pacientov podali v 2. línii liečbu s antiEGFR protilátkami. Predklinické údaje však hovoria o tom, že použitie bevacizumabu v 1. línii môže navodiť parciálnu rezistenciu na antiEGFR. Tiež výsledky dvoch štúdií fázy II v tejto klinickej situácii SPIRITT (10) a PRODIGE-18 (9) zistili síce lepší RR pri antiEGFR, ale lepšiu PFS aj OS pri pokračovaní bevacizumabu, hoci rozdiely neboli signifikantné (tabuľka 5).

V klinickej praxi preto, ak nepoužijeme antiEGFR v 1. línii, ako sa odporúča, môžeme ich použiť v 2. línii, ak treba dobrú odpoveď, alebo neskôr v 3. línii.

Imunoterapia a cielená liečba pri mCRC

MSI-H/dMMR choroba

Pacienti s tumormi s mikrosatelitovou instabilitou (MSI-H) tvoria špeciálnu podskupinu, asi 5 – 8 % pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. MSI-H je marker deficiencie mismatch repair génov (dMMR), ktorá vedie k vysokému počtu nádorových neo-antigénov a vysokej citlivosti na imunoterapiu použitím checkpoint inhibítorov. MSI-H status nie je limitovaný na kolorektálny karcinóm a na základe analýzy piatich KEYNOTE štúdií bola v roku 2017 liečba pembrolizumabom schválená pre pacientov s MSI-H statusom po zlyhaní štandardnej liečby bez ohľadu na histológiu.

Pre MSI-H metastatický kolorektálny karcinóm viedlo použitie pembro-

lizumabu v štúdi KEYNOTE 164 k odpovedi u 33 % predliečených pacientov, a to bez ohľadu na BRAF status, PD-L1 expresiu a prítomnosť Lynchovho syndrómu.

Podobne nivolumab viedol v štúdi CHECKMATE 142 k odpovedi 25 % a v kombinácii s nízкодávkovým ipilimumabom dokonca k odpovedi 55 %.

Liečba pembrolizumab alebo nivolumab +/- ipilimumab je odporúčaným postupom v 2. línii MSI-H/dMMR metastatického kolorektálneho karcinómu a sú aj údaje o lepšom efekte imunoterapie proti chemoterapii aj v 1. línii (11).

BRAF mutovaná choroba

Prevalencia je asi 8 – 10 %, MSI-H status je u 30 % BRAF mutovaných pacientov a opačne, 30 % pacientov s MSI-H má mutáciu BRAF, väčšinou ide o mutáciu V600E ako pri melanóme. Prítomnosť mutácie BRAF je negatívny prognostický faktor a pravdepodobne negatívny prediktívny faktor na použitie antiEGFR liečby. Pacienti s nonV600E mutáciou BRAF majú inú biológiu choroby a oveľa lepšiu prognózu.

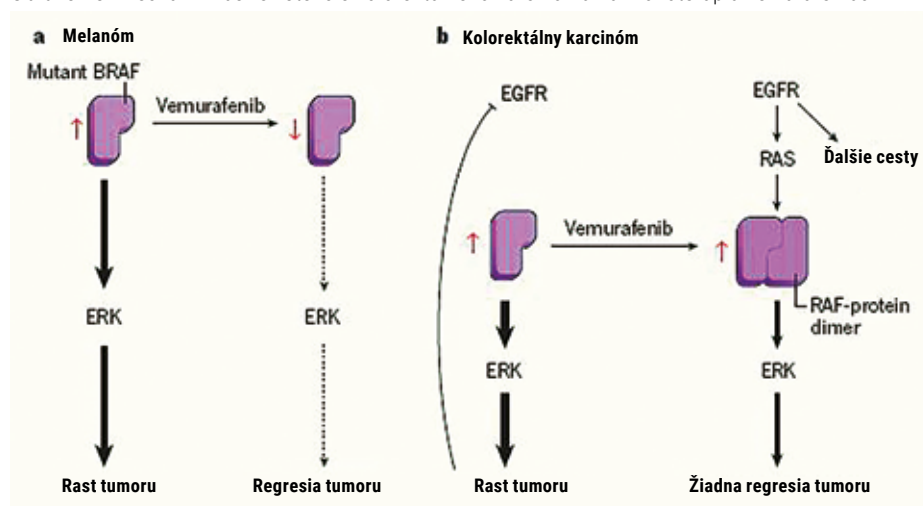
V štúdii TRIBE viedlo použitie tripletu chemoterapie FOLFOXIRI s bevacizumabom u BRAF mutovaných pacientov k zlepšeniu OS z 10,7 na 19,3 mesiaca proti kontrolnému ramenu FOLFIRI + bevacizumab. Preto bol tento postup odporúčaný v EMSO aj NCCN smerniciach.

Nedávno vyšli výsledky metaanalýzy 5 štúdií, ktoré porovnávali triplet FOLFOXIRI proti dubletu a lepšie výsledky tripletu pri BRAF mutovanej chorobe neboli potvrdené. Je preto možné použiť v 2. línii pri BRAF mutovanej chorobe dublet chemoterapie.

Pridanie antiangiogénnej liečby bevacizumabu, resp. jej pokračovanie, je pravidlom. Zaujímavé údaje v 2. línii sú zo štúdií VELOUR (FOLFIRI +/- aflibercept) a RAISE (FOLFIRI +/- ramucirumab). V oboch štúdiách biomarkerov analýzy ukázali, že pri BRAF mutovanej chorobe je lepší efekt antiangiogénnej liečby lepší ako pri nemutovanej chorobe. Mohlo by to znamenať, že v 2. línii liečby BRAF mutovanej choroby je vhodné zváženie použitia alternatívnej angiogénnej liečby namiesto bevacizumabu.

V 2. línii liečby je teda postupom voľby buď použitie chemoterapie + an-

Obrázok 3. Mechanizmus rezistencie kolorektálneho karcinómu na monoterapiu vemurafenibom



Tabuľka 6. Výsledky cieľenej liečby BRAF MT choroby

Štúdia	Porovnávané režimy	OS (mesiace)	PFS (mesiace)	RR (%)
SWOG S1406	vemurafenib, irinotekan, cetuximab	9,6 (HR: 0,48)	4,3	17
	vs irinotekan, cetuximab	5,9	2,0	4
BEACON CRC	encorafenib, binimetinib + cetuximab	9,0 (HR: 0,52)	4,3	26
	vs IRI/FOLFIRI + cetuximab	5,4	1,5	2

tiangiogénnej liečby, alebo novších postupov cieľenej liečby.

Vemurafenib, inhibítor mutovaného BRAF, má dobrý efekt pri melanóme, ale žiadny efekt pri kolorektálnom karcinóme s tou istou mutáciou. V roku 2012 bola publikovaná práca (obrázok 3), ktorá vysvetľovala rezistenciu na vemurafenib pri BRAF mutovanom kolorektálnom karcinóme (12).

Použitie antiEGFR protilátok nevedlo v štúdiách k zlepšeniu OS, a dokonca použitie panitumumabu v štúdiách PICCOLO a 181 malo pri BRAF mutovanej chorobe detrimetálny efekt.

Asi 20 – 30 % pacientov s BRAF mutáciou má MSI-H status daný CIMP fenotypom. Na základe štúdií imunoterapie pri MSI-H chorobe sa zdá, že efekt imunoterapie je rovnako dobrý pri BRAF mutovanej chorobe ako pri nemutovanej a je možné, že je lepší ako efekt cieľenej liečby.

Pri kolorektálnom karcinóme vedie aktívny mutovaný BRAF proteín k spätnoväzobnej supresii EGFR receptora. Podanie vemurafenibu odoblokuje EGFR s následnou aktiváciou RAS, tvorbou dimérov RAF a okamžitou stratou efektu vemurafenibu. Ideálne sa javi-

lo použiť kombináciu antiEGFR liečby a BRAF inhibície, čo bolo potvrdené v predklinických štúdiách. Navyše sa potvrdil aj synergizmus pridania irinotekanu ku kombinácii cetuximab + vemurafenib. Nasledovali klinické štúdie v 2. a vyššej línii, ktorých reprezentantom sú štúdia fázy SWOG S1406 a štúdia fázy III BEACON CRC.

Štúdia SWOG S1406 (13) porovnávala kombináciu VIC – vemurafenib + cetuximab + irinotekan so štandardnou liečbou IC – irinotekan + cetuximab, primárnym cieľom bolo PFS. V štúdi BEACON CRC (14) bol porovnávaný triplet a dublet biologickej liečby encorafenib, cetuximab + binimetinib proti štandardnej liečbe irinotekan/FOLFIRI + cetuximab (tabuľka 6).

Súhrnne môžeme k liečbe BRAF V600E mutovanej choroby v druhej a vyššej línii povedať:

- efekt chemoterapie je malý a medián prežívania je menej ako 6 mesiacov, pridanie angiogénnej liečby ho môže zvýšiť na 10 mesiacov, možno s lepším efektom afliberceptu, ramucirumabu,
- použitie antiEGFR nevedlo k zlepšeniu OS,

Tabuľka 7. Štúdie pri mKRK s nadmernou expresiou HER2

Štúdia	Použitá liečba	Celková odpoveď – RR	PFS
HERACLES Sartore-Bianchi, Lancet Oncol, 2016	trastuzumab + lapatinib	30 %	21 týždňov
MyPathway Hurwitz, JCO suppl., 2017	trastuzumab + pertuzumab	38 %	4,6 mesiaca

- cielená liečba +- chemoterapia je pravdepodobne v súčasnosti optimálnym postupom,
- u pacientov s MSI-H statusom je potrebné zvážiť aj imunoterapiu, v súčasnosti v 2. línii je schválené použitie pembrolizumabu,
- napriek tomu, že BRAF mutovaná choroba má vo všeobecnosti zlú prognózu, nejde o homogénnu skupinu a podskupiny sa líšia molekulárnymi abnormalitami aj prognózou. V analýze štúdie BEACON CRC bolo zistené, že iniciálna hladina CEA pod 9 ng/ml je spojená s dvojnásobným prežívaním oproti pacientom s vyššími hladinami, hlavne nad 66 ng/ml.

HER-2 amplifikácia

Nadmerná expresia HER2 je pri kolorektálnom karcinóme spôsobená u viac ako 90 % prípadov amplifikáciou génu cERB-B2 a vyskytuje sa asi u 2 % pacientov, avšak pri RAS WT chorobe je to u 5 – 6 %. Prítomnosť HER2 zhoršuje efekt liečby antiEGFR protilátkami, pričom PFS je len 2,9 mesiaca proti 8,1 mesiaca pri HER2 negativite (5).

Pacienti s HER2 pozitivitou boli po vyčerpaní ostatných možností liečby liečení v štúdií fázy 2 HERACLES a sľubné výsledky boli potvrdené v basket štúdií MyPathway (tabuľka 7).

V súčasnosti aktívnych štúdiách sa skúma aj trastuzumab emtansin a sľubné je aj použitie trastuzumab deruxtecenu, čo je konjugát protilátky s cytotoxickým liekom.

RAS mutovaná choroba – prvá cielená liečba na RAS mutáciu G12C

Mutácie RAS (RAS-MT) sú prítomné u viac ako 40 % pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, najčastejšou je mutácia G12D. Je to negatívny prediktívny faktor na použitie antiEGFR liečby, ktorá má dokonca v tejto skupine detrimentálny účinok. Je

možné použitie chemoterapie a angiangiogennej liečby, ale aj tá má lepší efekt pri RAS-WT chorobe (štúdie RAISE, VELOUR, TML). Po zlyhaní chemoterapie majú použité postupy RR okolo 1 % a PFS dva mesiace.

RAS-MT choroba je najpočetnejšia molekulárne definovaná podskupina, avšak doteraz boli pokusy nájsť cielenú liečbu neúspešné. V roku 2020 bola na World Congress of Gastrointestinal Cancer prezentovaná štúdia fázy 1 CodeBreak100 (15), ktorá skúmala efekt inhibítora KRAS-G12C sotorasibu/AMG510.

Mutácia KRAS G12C je prítomná u 3 % pacientov s metastatickým CRC, v štúdiu bolo 42 pacientov. Odpoveď bola u 7 %, PFS bolo 4 mesiace a kontrola choroby u 76 % pacientov.

Ide o prvú štúdiu cielennej liečby pri RAS-MT chorobe, čo je prísľubom aj pre iné nádory s častými RAS mutáciami.

Zriedkavé mutácie pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Gény NTRK1, 2 a 3 kódujú tropomyosin receptor kinázy TRK a pri fúziách s inými génmi sú konštitučne aktivované a sú považované za onkogén. Výskyt je nad 90 % pri niektorých vzácných tumoroch detského aj dospelého veku, ale menej ako 1 % pri väčšine častých solídnych tumorov. Pri mKRK je výskyt pod 5 %.

V analýze troch štúdií s NTRK fúziami bol posudzovaný efekt inhibítora TK larotrectinibu u 55 pacientov so širokým spektrom histológie a origa. Odpoveď bola 80 %, a to bez ohľadu na histológiu a vek, pričom u 70 % pacientov trvala odpoveď nad 1 rok (16). Na základe tejto štúdie bol larotrectinib schválený v USA na liečbu pacientov s NTRK fúziami.

V súčasnosti sa neustále zlepšujú možnosti genomického vyšetrenia nádorov, preto aj napriek nízkej frekvencii NTRK fúzií pri kolorektálnom karcinóme je vhodné myslieť po zlyhaní štandardnej liečby aj na túto možnosť.

3. a ďalšie línie

Po zlyhaní chemoterapie + biologickej liečby je pomerne málo možností liečby, čo je často frustrujúce pre pacienta aj lekára, pretože mnohí pacienti sú aj v tejto klinickej situácii pomerne v dobrom stave. Okrem pár liekov, ktoré majú údaje z klinických štúdií, sa zvažujú aj možnosti:

- re-introdukcie: opätovné použitie režimu, na ktorom nevznikla rezistencia na liečbu a bol prerušený pre iné príčiny,
- re-challenge: opätovné použitie režimu, na ktorý v minulosti vznikla rezistencia, ale máme dôvod predpokladať zmenu biológie tumoru s vymiznutím rezistencie.

Výsledky liečby v tretej a nasledujúcich líniiach sú slabé, preto je táto klinická situácia miestom na zváženie inovatívnych postupov ako re-challenge, zváženie genomického vyšetrenia s hľadáním ovplyvniteľných mutácií.

Proti 2. línii liečby je znovu dôležitý molekulárny profil tumoru a posúdenie možných zmien jeho biológie.

Ak si pozrieme výsledky cieľnej liečby pre HER2 amplifikáciu, NTRK fúzie, BRAF V600E, MSI-H, je okamžite jasné, že sú oveľa lepšie ako teraz odporúčaná liečba v 3. línii. Bohužiaľ, ovplyvniteľné mutácie sú zatiaľ len u 21 % pacientov (Antonioti, ESMO WGI, 2020).

V 3. línii liečby sú odporúčané antiEGFR protilátky u pacientov, ktorí ich nedostali, a použitie regorafenibu a fixnej kombinácie trifluridín + tipiracil. V nasledujúcej liečbe po tretej, resp. 4. línii u pacientov s RAS WT neexistuje odporúčaný postup, zaradenie do štúdií je veľmi podporované. Existujú však aj lieky, ktoré teraz nie sú odporúčené – metotrexát, mitomycín C, pemetrexed, taxány, sunitinib, erlotinib (11). Dosť často sa v praxi používa monoterapia kapecitabínom, ale po zlyhaní fluoropyrimidínov v skorších líniiach nemal v štúdiách tento liek žiaden efekt.

Cetuximab/panitumumab po zlyhaní chemoterapie

Štúdia CO.17 preukázala zlepšenie prežívania pri použití cetuximabu proti podpornej liečbe samotnej u pacientov po zlyhaní chemoterapie (5) a tiež benefit len u pacientov, ktorí nemali mutáciu KRAS. Už predtým v roku 2004 boli publikované výsledky štúdie BOND, ktoré

preukázali efekt cetuximabu po zlyhaní chemoterapie s irinotekanom a zlepšenie odpovede a PFS pri kombinácii s irinotekanom (5). Podobné výsledky boli publikované pre panitumumab (5).

Priame porovnanie cetuximabu a panitumumabu po zlyhaní chemoterapie bolo realizované v štúdií ASPECCT (5). Výsledky OS boli identické pre oba lieky 10,0 vs 10,4 mesiaca, a podobný bol aj toxický profil.

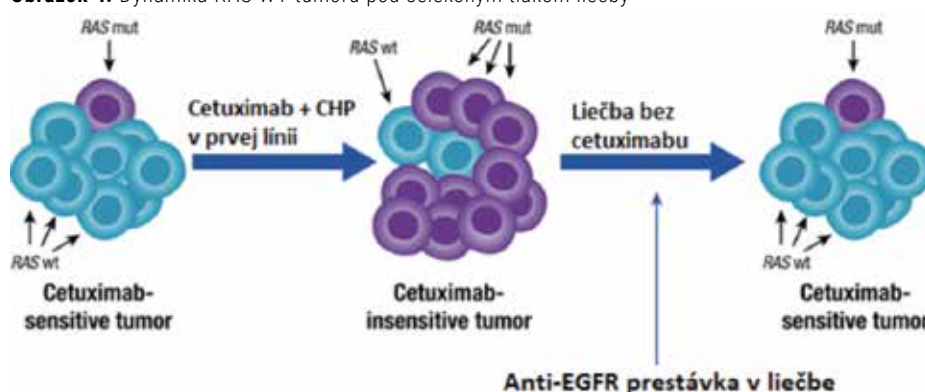
Na základe týchto údajov je odporúčané použitie cetuximabu alebo panitumumabu v 3. línii liečby pri RAS WT mCRC, ak nedostali túto liečbu v predchádzajúcich líniiach.

V poslednom období vzrástol záujem o možnosť re-challenge pri antiEGFR protilátkach, pričom viac údajov je pre cetuximab. Podkladom na takýto postup sú novšie údaje o dynamike tumoru a selekčnom tlaku podanej liečby na výskyt RAS WT a RAS MT klonov a tiež možnosť použiť na sledovanie dynamiky počas liečby ctDNA. Zistilo sa, že podanie antiEGFR v 1. línii má ako mechanizmus rezistencie asi u 50 % pacientov expanziu RAS mutovaného klonu. Po vysadení antiEGFR počas chemoterapie +- bevacizumab klon s RAS MT môže veľmi rýchlo regredovať, a tým sa môže obnoviť citlivosť na antiEGFR (obrázok 4) (7).

Zatiaľ je re-challenge považovaný za experimentálny postup, i keď už boli publikované štúdie fázy II, ktoré potvrdili efekt cetuximabu pri re-challenge v 3. línii. V štúdií CRICKET boli zaradení pacienti s RAS aj BRAF WT vyšetrení štandardnými metódami pre rozšírenú RS analýzu. V 1. línii dostali FOLFIRI/FOLFOXIRI + cetuximab, v 2. línii oxaliplatinu + bevacizumab a 3. línii cetuximab + irinotekan. RR bol 25 %, kontrola choroby u 54 % a štúdia dosiahla primárny cieľ (17).

Ani v jednej doterajšej štúdií re-challenge nebol kontinuálne sledovaný RAS mutačný status, čo by pomohlo pri určovaní biológie choroby a možnosti liečby. V súčasnosti prebieha veľmi dôležitá štúdia fázy III FIRE-4, ktorá špecificky vyžaduje sledovanie mutačného statusu v kontinuu liečby pomocou neinvazívneho vyšetrenia ctDNA. Podobné štúdie prebiehajú aj pre panitumumab.

Obrázok 4. Dynamika RAS WT tumoru pod selekčným tlakom liečby



Tabuľka 8. Porovnanie efektu regorafenibu a trifluridínu + tipiracilu

	regorafenib 160 mg/d, 3T on, 1T off (CORRECT, Grothey et al, Lancet 2013)		trifluridín + tipiracil, 35 mg/mq bid, d1-5, 8 – 12 (RECOURSE, Mayer et al. ,NEJM, 2015)	
	regorafenib	placebo	trifluridín + tipiracil	placebo
PFS (mesiace)	1,9	1,7	2,0	1,7
OS (mesiace)	6,4	5	7,1	5,3

Regorafenib a trifluridín + tipiracil

Regorafenib je orálny multikinázový inhibítor, trifluridín + tipiracil je antimetabolit, ktorý účinkuje odlišným spôsobom ako fluoropyrimidíny. Sú to jediné dva lieky, u ktorých sa preukázal OS benefit proti podpornej liečbe v 3. línii liečby. Vo všeobecnosti je možné povedať, že:

- oba lieky majú približne rovnakú účinnosť, oba sú schválené v liečbe po zlyhaní chemoterapie + biologickej liečby,
- zlepšenie prežívania proti placebo je malé, pod dva mesiace, odpoveď na liečbu u menej ako 2 %,
- lepší efekt je u pacientov s dlhým priebehom choroby a výborným výkonnostným stavom,
- relatívne dlhý benefit liečby je možné očakávať asi u 20 % pacientov,
- toxický profil je odlišný: pri regorafenibe hand foot syndrom, hnačky, kožná toxicita, hepatotoxicita, pri trifluridíne + tipiracile ide hlavne o myelotoxicitu; tieto rozdiely je možné využiť pri zvažovaní, ktorý liek je indikovaný,
- pri regorafenibe sa odporúča začať nižšou dávkou 80 – 120 mg denne a eskalovať podľa tolerancie,
- trifluridín + tipiracil je u ťažko predliečených pacientov spojený s výraznými cytopéniami a často je potrebná redukcia dávky (tabuľka 8).

U RAS WT pacientov sa skúšala aj možnosť podať regorafenib ešte pred kombináciou cetuximab + irinotekan. Proti opačnej (klasickej) sekvencii to viedlo k zlepšeniu prežívania (OS 17 mes vs 11,6 mes).

Regorafenib sa použil aj ako kontrolné rameno v štúdií IMblaze370, ktorá sa pokúsila dokázať benefit prežívania imunoterapie atezolizumab +- cobimetinib u pacientov po viac ako dvoch líniiach liečby mCRC. Väčšina pacientov bola MSS. Štúdia bola neúspešná, imunoterapia nebola lepšia ako regorafenib a potvrdilo sa, že imunoterapia pri MSS chorobe nemá efekt (18).

Osobitné klinické situácie

Karcinomatóza peritonea

Karcinomatóza peritonea sa pri mKRK vyskytuje asi u 5 % pacientov pri diagnóze a u ďalších 5 % metachrónne (Bertagnolli et al., WCGC 2020). Približne 60 – 75 % pacientov má CMS 4 podtyp, ktorý je spojený so zlou prognózou, slabým efektom fluoropyrimidínov a oxaliplatinu.

V kombinovanej analýze štúdií NCCTG bolo prežívanie po chemoterapii v 1. aj 2. línii liečby u pacientov s karcinomatózou peritonea horšie o 30 % ako u pacientov bez nej (19). Tieto štúdie boli bez biologík, miesto angiogénnej a antiEGFR liečby nie je celkom jasné. Použitie modernej CHT + biologickej liečby sa vo všeobecnosti odporúča, ale

Tabuľka 9. Výsledky štúdií liečby mucinózneho karcinómu oproti bežnému adenokarcinómu (20)

Štúdia	Použitá liečba	Hazard ratio (95 % CI)
Paliatívna chemoterapia		
Negri et al. (2005)	kapecitabín, irinotekan, oxaliplatina	1,5 (1,02 – 2,19)
Catalano et al. (2009)	kapecitabín, irinotekan, oxaliplatina	1,59 (1,05 – 2,4)
Maisano et al. (2012)	5-fluorouracil, oxaliplatina	1,72 (1,26 – 2,35)
Mekenkamp et al. (2012)	kapecitabín, irinotekan, oxaliplatina, bevacizumab, cetuximab	1,78 (1,35 – 2,35)
Adjuvantná chemoterapia		
Catalano et al. (2012)	5-fluorouracil, oxaliplatina	0,89 (0,59 – 1,28)
Hugen et al. (2013)	5-fluorouracil, oxaliplatina	1,05 (0,86 – 1,28)

s ohľadom na často výraznú morbiditu pacientov – ascites, črevné obštrukcie – je možné aj zhoršenie kvality života toxicitou liečby.

Pri použití bevacizumabu v neo-adjuvancii sa odporúča odstup 6 týždňov medzi ukončením bevacizumabu a operáciou. V štúdiu neoadjuvancie s bevacizumabom pred plánovanou cytorédukciou a HIPEC pri karcinomatóze peritonea bola potvrdená vyššia morbidita – viac fistúl, abscesov a neskorého hojenia – po liečbe v skupine, ktorá dostala bevacizumab.

Mucinózny karcinóm

Mucinózny kolorektálny karcinóm je definovaný nadmernou produkciou hlienu tvoriacou aspoň 50 % objemu tumoru. Celkovo tvorí asi 10 – 15 % všetkých karcinómov rekta a hrubého čreva, pritom je častejší u žien, v kolone, hlavne proximálnom (15 %), menej v rekte (9 %). Je tiež bežne diagnostikovaný u pacientov s chronickým zápalovým ochorením čreva a u pacientov po ožiarení brucha alebo pany (20).

Tento typ tumoru je považovaný za zle diferencovaný, hoci sú o tom spory, takisto sa vedú spory o prognostickom význame prítomnosti buniek tvaru pečatného prsteňa. Tumory sú častejšie MSI-H (17 %), takisto častejšie BRAF mutované (22 %) a často majú overexpresiu génu MUC-2 pre proteín mucín-2.

Prognóza včasného mucinózneho karcinómu hrubého čreva nie je horšia ako prognóza bežného adenokarcinómu, ale pri včasnom mucinóznom karcinóme rekta je OS horšie o 20 %.

Ak je mucinózny karcinóm metastatický, prognóza je horšia ako pri bežnom adenokarcinóme, OS je len 8 – 14 mesiacov a mucinózny karcinóm je aj

negatívny prediktívny faktor pre efekt chemoterapie a biologickej liečby. Zlé prežívanie a zlé výsledky liečby sú pritom nezávislé od prítomnosti BRAF mutácie. Mechanizmy pre horší efekt liečby nie sú celkom objasnené, okrem MSI-H statusu a zvýšenej expresie topoizomerázy 1 (TOP1) sa uvažuje aj o protektívnom farmakokinetickom účinku mucínu na nádorové bunky a odlišnej biológii metastáz hlavne s extrahepatickým postihnutím (tabuľka 9).

V súčasnosti je pri diagnóze mucinózneho karcinómu vhodné využiť možnosti cytogenetickej a molekulárnej diagnostiky a použiť imunoterapiu pri MSI-H tumoroch a cielenú liečbu pri BRAF-MT.

V klinickej praxi sú okrem metastatickej choroby problémy aj s lokálnymi recidivami mucinóznych karcinómov rekta, kedy je choroba v panve, a možnosti lokálnej liečby sú vyčerpané.

Resekcia origa pri metastatickej chorobe

Analýza štúdií CAIRO a CAIRO 2 zistila, že resekcia origa, či už symptomatického alebo asymptomatického zlepšuje PFS a najmä OS. U nerezekovaných pacientov bolo viac komplikácií pri liečbe a viac komplikácií po chirurgickom výkone, predchádzanom systémovou liečbou (21). Experimentálne údaje nasvedčujú, že nádorové kmeňové bunky potrebujú signály zo stromy, ktorá je v primárnom tumore a nemusí byť v metastázach, takže liečba metastatickej choroby by mohla byť úspešnejšia bez prítomnosti origa procesu. Ide o kontroverznú tému, štúdie resekcie origa pri metastatických nádoroch prsníka a obličky nepreukázali benefit.

V roku 2020 na ASCO GI prezentovali Kanemitsu et al. pomerne malú

štúdiu CHT +- resekcia origa pred liečbou a výsledky OS boli rovnaké. Resekcia origa nie je aktuálne v žiadnych odporúčaníach.

Záver

Aký typický priebeh pacienta s mKRK je možné očakávať, je zhrnuté v klasicknej schéme kontinua starostlivosti od profesora Sobrera (5):

- celkovo 30 mesiacov trvania liečby
- 4 – 6 mesiacov „indukčnej“ liečby v 1. línii
- 4 – 6(8) mesiacov udržiavacej alebo žiadnej liečby,
- 3 mesiace re-introdukcii alebo liečby napriek progresii,
- 5 – 7 mesiacov liečby v 2. línii,
- pauza v liečbe pred ďalšou líniiou,
- 3 mesiace liečby v 3. línii,
- potenciálne 4. lúnia – pri RAS WT,
- pár mesiacov re-challenge,
- pár mesiacov podpornej starostlivosti.

Pre vedenie liečby máme dosť informácií a jej výsledky sa výrazne zlepšili v posledných 20 rokoch. Okrem systémovej liečby treba stále myslieť na možnosť použitia lokálnej liečby a na možnosť opakovanej resekcie celej viditeľnej metastatickej choroby. V tejto situácii no evidence of disease však nemáme dostatočné informácie o tom, či a aká je vhodná systémová liečba.

Vážnym problémom ostávajú niektoré podtypy a lokalizácie nádorovej choroby, ak sú mucinózny karcinóm, CMS4 podtyp, karcinomatóza peritonea a od roku 2003 zvyšujúca sa incidencia kolorektálneho karcinómu u mladých ľudí pod 50 rokov a ako postupovať u starých a krehkých pacientov.

Nádejou do budúcnosti ostávajú lepšie poznanie biológie choroby a nové postupy nielen v liečbe, ale aj v skríningu a včasnej diagnostike.

Literatúra

1. Hlodáková, Diba. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. NCZI 2018.
2. European Cancer Information System, 2020.
3. Modest, et al. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer*. 2019;109:70-83.
4. Grothey, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment, *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(7):1209-14.

5. Van Cutsem, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
6. Modest, et al. Evaluation of survival across several treatment lines in metastatic colorectal cancer: analysis of the FIRE-3 trial (AIO KRK0306). *Eur J Cancer*. 2017;84:262-9.
7. Goldberg, et al. Optimising the use of cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2018;3:e000353.
8. Saltz LB, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013e9.
9. Bennouna J, et al. Bevacizumab (Bev) or cetuximab (Cet) plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of a French randomized, multicenter, phase II study (PRODIGE 18). *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_5):v158-208. Abstract 4770.
10. Hecht JR, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Canc*. 2015;14(2):72-80.
11. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* v4.2020
12. Prahallad, A. et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012;483(7387):100-103.
13. Kopetz, S 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(4Suppl):520-520.
14. Kopetz, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *NEJM*. 2019;381:1632-1643.
15. Strickler, et al. Sotorasib (AMG-510) in KRAS G12C metastatic gastrointestinal cancers (study CODEBREAK 100). *Ann Oncol*. 2020,12.
16. Drilon, A, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N. Engl. J. Med*. 2018;378(8):731-739.
17. Rossini, et al. Rechallenge with cetuximab + irinotecan in 3rd-line in RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with acquired resistance to 1stline cetuximab+irinotecan: the phase II CRICKET study by GONO. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 3):10.
18. Eng C, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):849-61.
19. Franko J, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: A pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):263-267.
20. Hugen, et al. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer.
21. Venderbosch et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage iv colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(12):3252-3260.

MUDr. Juraj Beniak
 POKO, Poprad
 Mnoheľova 2, 058 01 Poprad
 jbeniak@stonline.sk

