

Co je nového u kolorektálního karcinomu?

Stanislav John

Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Pokračující vědeckotechnická revoluce v posledních letech žene kupředu i poznání v oblasti rakoviny. Rozvoj výpočetních technologií a metod molekulární biologie a genetiky vede k pokroku na poli výzkumu patogeneze, možností diagnostiky i léčby zhoubných novotvarů. Colorektální karcinom patří celosvětově na druhé místo v příčinách úmrtí na nádorová onemocnění (1). Jeho výskyt je dáván do souvislosti se západním způsobem života. Přesné příčiny jsou však stále zastřeny mlžným závojem nejasností a pochybností. Za minulých dvacet let došlo k více než dvojnásobnému zlepšení celkového přežití s generalizovaným kolorektálním karcinomem (2). Ve vztahu k celosvětově vynaložené snaze a objemu finančních prostředků však výsledky zdaleka nenaplnují očekávání a k vyléčení pokročilého nádorového onemocnění vede stále dlouhá a náročná cesta. Bohužel, stále se nepodařilo najít univerzální řešení pro všechny onkologické pacienty, a i očekávané využití imunoterapie má značné limity, které se však třeba v budoucnu podaří vyřešit. Vzhledem k finanční náročnosti prostředků vynakládaných na výzkum, vývoj a následnou léčbu onkologických onemocnění je tedy i na poli kolorektálního karcinomu snaha o maximálně možnou individualizaci, a tím i efektivitu. Jaké pokroky si za poslední dobu udály a co můžeme očekávat v nejbližší době?

Klíčová slova: kolorektální karcinom, prevence, tekutá biopsie, BRAF, imunoterapie.

What's new in colorectal cancer?

We are witnesses of scientific progress that push forward the knowledge even in the research on cancer. Computing technology and methods of molecular biology and genetics follow this progress and reveal new possibilities in the research of pathogenesis, diagnostics and also treatment of malignant tumours. Colorectal carcinoma is now worldwide the second cause of death in all malignancies (1). Its incidence is often connected to western-like lifestyle. However, exact causes are still hidden in the mist of uncertainties and doubts. Survival of the patients with metastatic colorectal cancer doubled in last twenty years (2). In connection to the huge effort and financial costs these results do not meet our expectations and the way to find the absolute cure of this tumour is still long and challenging. We still do not have universal treatment for all oncologic patients, also the rediscovery of immunotherapy has its limitations. But in the future not far away, we will hopefully find it. Taking into account financial sources for research, development and ongoing treatment of oncologic diseases and colorectal cancer specifically, all efforts are put in to individualize the attitude and then improve the final results. What is the last progress and what could we expect in near future?

Key words: colorectal carcinoma, prevention, liquid biopsy, BRAF, immunotherapy.

Prevence

Snahou preventivních opatření je snížení rizika výskytu onemocnění v populaci, případně snížení následků takového onemocnění jeho včasnou identifikací a následně i účinnou léčbou. Vzhledem k vysoké incidenci kolorektálního karcinomu ve vztahu k životnímu prostředí a stylu jsou taková opatření klíčová. U tohoto onemocnění je prokázán vysoký vliv jednotlivých

vých potravinových složek, tedy konkrétně zvýšená konzumace alkoholu, červených a tučných mas spolu s jejich vysokoteplotní úpravou či konzumace uzenin. Dále však existují potravinové složky, které mohou riziko kolorektálního karcinomu snížit. V současné době se již podařilo poodhalit mechanismy, kterými tyto látky působí preventivně na rozvoj nejen kolorektálního karcinomu.

Vitamin D

Kromě ovlivnění kostního metabolismu se dlouhodobě předpokládá pozitivní efekt vyšších krevních koncentrací vitamínu D v prevenci výskytu kolorektálního karcinomu. Předpokládaný mechanismus účinku zahrnuje inhibici dráhy Wnt/ β -catenin v nádorových buňkách či modulaci s nádorem asociovaných fibroblastů (CAFs – cancer-associated fibroblasts)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Stanislav John, stanislav.john@fnhk.cz
Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(2): 59–62
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2019
Článek přijat k publikaci: 25. 2. 2019

aktivní formou 1 α ,25-dihydroxyvitaminem D3 (kalcitriol) (3).

Bohužel výsledky minulých prospektivních studií tohoto v tucích rozpustného vitamínu působily často protichůdně. Tyto diskrepance mohly být způsobeny nedostatečnou velikostí studované populace, délkou suplementace či spoluprací subjektů.

Výsledky studie zaštitěné American Cancer Society, National Cancer Institute a Harvard T. H. Chan School of Public Health a mnoha dalšími centry nejen ve Spojených státech roli vitamínu D dále poodhalují (4). Dobrovolníkům byla měřena koncentrace 25-hydroxyvitamínu D v krvi (prehormon sloužící k určení výživového stavu vitamínu D). Tato data byla získávána ještě před diagnózou kolorektálního karcinomu a k samotnému měření koncentrací byla použita jen jedna standardizovaná laboratoř a totožná esej. Výsledky byly vztaženy ke koncentraci 25-hydroxyvitamínu D v krvi (50–62,5 nmol/l) považované za správnou vzhledem ke kostnímu metabolismu. Následně bylo studováno celkem 5 700 případů kolorektálního karcinomu a dalších více než 7 000 kontrol, doba sledování byla 5,5 roku. Studie ukázala, že koncentrace pod 30 nmol/l je spojena s 31% nárůstem rizika vzniku kolorektálního karcinomu, oproti tomu koncentrace vyšší než 75 nmol/l snížila toto riziko o 19 %, koncentrace vyšší než 87,5 nmol/l dokonce o 27 %.

Výsledky této studie naznačují, že koncentrace vitamínu D v krvi dostatečná pro správně fungující kostní metabolismus nemusí dostávat ke snížení rizika vzniku kolorektálního karcinomu.

Jiná studie k tomuto dodává, že správné koncentrace vitamínu D v krvi jsou ovlivňovány též dostatečným příjmem hořčičku, který slouží jako kofaktor při syntéze tohoto vitamínu (5).

Ořechoviny

Další zajímavá studie prezentovaná v roce 2018 se zabývala vlivem ořechovin na rekurenci kolorektálního karcinomu. Prospektivní studie CALGB-89803 hodnotila 826 pacientů po adjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu ve fázi III po dobu 6,5 let. Pacienti byli randomizováni k adjuvantní léčbě 5-fluorouracilem a leukovorinem či irinotekanem, 5-fluorouracilem a leukovorinem v týdenním režimu. Formou dotazníků byly zkoumány nutriční návyky včetně

pravidelné konzumace různých druhů ořechů. Výsledky ukázaly zvýšení období bez nádoru o 42 % ($p = 0,03$) a celkového přežití dokonce o 57 % ($p = 0,01$) u pravidelných konzumentů ořechů jako mandle, pistácie, vlašské a lískové ořechy či kešu, nikoli však arašídů. Výsledky byly platné bez ohledu na typ chemoterapie či jiné rizikové faktory (6). Jako možný mechanismus účinku se předpokládá jejich pozitivní vliv na energetický metabolismus, protizánětlivé působení či antioxidační účinky (7).

Diagnostika

Screeningové programy mají za cíl odhalit jedince, u kterých je riziko výskytu daného onemocnění největší a nabídnout mu efektivní léčbu. Věková hranice výskytu kolorektálního karcinomu se nejen v České republice posouvá směrem k mladším ročníkům, často hluboko pod 50 let věku. Mezi příčiny se řadí životní styl, prostředí či obezita. Z dalších můžeme uvést změny stravovacích návyků či vystavení antibiotické léčbě, které mohou ovlivnit složení mikrobiomu zažívacího traktu. Zlatým standardem je provedení diagnostické kolonoskopie, která je vyčleněna pro bezpříznakovou populaci až od určitého věku a vyžaduje kvalitní přípravu střeva, která může být pro pacienta často více zatěžující než samotný výkon. Diagnostické testy ze stolice se zatím neukázaly jako příliš spolehlivé hlavně v detekci premaligních lézí.

Jak tedy dále zefektivnit diagnostické/screeningové metody? Jednou z možností je snaha o minimální invazivitu takového vyšetření, což by zvýšilo adherenci cílové populace.

Tekuté biopsie nám ukazují směr k získání takového validního testu. Vyšetřovaným materiálem je nejčastěji krev, analyzován je výskyt celých nádorových buněk či fragmentů nádorové DNA.

Asi poslední pokrok v takovém způsobu diagnostiky byl představen v roce 2018. Test na principu čipu CellMax detekuje cirkulující nádorové buňky z jediné kapky krve. Tento test byl nejprve použit ve studii na 620 dobrovolnících a bylo vyčísleno jejich riziko. Následně tito samí dobrovolníci podstoupili standardní vyšetřovací proces zahrnující kolonoskopii a případnou biopsii. Specifita tohoto testu dosáhla 84 %, u jedinců s kolorektálním karcinomem dokonce 97,3 % a senzitivita až 86,9 %, což je velmi povzbudivé (8).

Pokrok na poli molekulární biologie nám dovoluje celogenomové sekvenace v rozumném čase při čím dál menší finanční náročnosti. Složitá může být interpretace tak velkého množství informací. Tekuté biopsie tak představují rozumné řešení k získání validního množství materiálu k takovým analýzám. Rutinní použití těchto metod mimo studiový výzkum se ale nadále nedoporučuje.

Léčba

Kolorektální karcinom se považuje za onemocnění, za kterým se skrývá mnoho klinických podjednotek, které se vzájemně liší svým chováním a mají i rozdílnou prognózu. Léčba pokročilých stadií je multioborovou záležitostí, hlavní význam má však nadále biochemoterapie, která nemá vždy stejnou účinnost. Je tedy snahou vybrat určité typy tohoto onemocnění, určit vhodný biomarker a následně i léčbu, která má největší naději na úspěch.

Příkladem takového přístupu je léčba HER2-pozitivního kolorektálního karcinomu. Lidský receptor pro epidermální růstový faktor 2 je velmi dobře zavedeným terapeutickým cílem v případě léčby nádorů prsu či žaludku. Výskyt metastatického kolorektálního karcinomu s nadměrnou expresí či amplifikací HER2 je asi 5%, výsledky z jednotlivých studií se však velmi různí dle prováděné metodiky či velikostí a rozmanitostí studované populace. Ačkoliv se jeho role jako prognostického markeru v tomto případě nepotvrdila, stále představuje zajímavý terapeutický cíl. Pacienti léčení ve studiích HER2 blokádou trastuzumab a lapatinib či trastuzumab a pertuzumab měli objektivní odpověď na léčbu ve více než 30 % (9).

Jako obdobně zajímavý terapeutický cíl se z tohoto pohledu jeví i lidský receptor pro epidermální růstový faktor 3, jehož zvýšená exprese byla u kolorektálního karcinomu též zaznamenána a jeho schopnost aktivace této dráhy je ještě větší než HER2 (10).

BRAF

BRAF mutace se vyskytuje asi u 10 % pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem. Majoritně se jedná o mutaci V600E. Tito pacienti mají při standardní kombinační biochemoterapii velmi špatnou prognózu. Ve druhé linii je doba do progresu asi 2 měsíce, medián celkového přežití je potom měsíců 6. Stejně jako u melanomu je snaha o účinné zacíle-

ní této mutace vhodnou léčbou, ale samotná BRAF inhibice se neukázala účinnou, protože dochází ke zpětnovazební aktivaci MAPK dráhy, a tím vzniku brzké rezistence. Klinická studie fáze III BEACON, jejíž předběžné, ale velmi nadějně aktualizované výsledky byly představeny v létě 2018, se zaměřila na komplexní ovlivnění celé dráhy, bez použití klasických chemoterapeutik. Pacientům po progresi na maximálně 2 liniích paliativní léčby byla podávána kombinace encorafenib (BRAF inhibitor), binimetinib (MEK inhibitor) a cetuximab (EGFR inhibitor) ve 3 ramenech jako triplet, dublet (encorafenib + binimetinib) a kontrolní rameno (cetuximab + irinotekan / cetuximab + FOLFIRI). Pozitivní odpověď na léčbu v rameni s tripletem byla u 48 % pacientů s mutací BRAF V600E a bylo zaznamenáno i několik kompletních remisí. Předběžné výsledky mediánu do progresu ukazují až na 8 měsíců, což značně převyšuje dobu do progresu při použití standardně schválené a používané léčby. Výsledků celkového přežití zatím ani nebylo dosaženo. Výhodou je i velmi dobrá snášenlivost této kombinace s minimem nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4. Mezi nimi byla ve více než 10 % případů zmiňována únava, anémie či nárůst aktivity AST.

V USA obdržela tato kombináční léčba od FDA status průlomové terapie. Studie probíhá i v několika centrech v naší republice a definitivní výsledky jsou netrpělivě očekávány letos v létě. Pacientům s tímto velmi agresivním podtypem kolorektálního karcinomu tak dává novou naději na účinnou a dobře snášenou léčbu. Zároveň představuje dobrý příklad efektivního využití biomarkerů ve snaze o co nejvíce individualizovanou medicínu (11).

Imunoterapie

Za jednu z klíčových příčin vzniku nádorového bujení můžeme považovat deregulaci imunitního systému. Od 70. let minulého století vidíme snahu o opětovnou aktivaci imunitních složek v boji s nádorovými buňkami. Až na výjimky ale nepřinesly tyto pokusy očekávané výsledky. Nyní v posledních 10 letech vidíme obrození imunoterapie. Opětovná aktivace imunitního systému tzv. checkpoint-inhibitory vedla k výraznému pokroku v léčbě velmi agresivních tumorů plic či maligního melanomu. Následně tato léčba pronikla do všech

oblastí onkologie a hematologie včetně její kombinace s chemoterapií či radioterapií. Vzhledem k její nákladnosti jsou však potřeba biomarkery, které vyberou vhodné pacienty, u kterých bude tato léčba nejvíce účinná a zároveň nejméně toxická. V prvním případě je snaha cílit na nádory s velkou mutační zátěží, která je v případě poškozeného systému mismatch-repair proteinů (dMMR) a následné mikrosatelitové nestability (MSI).

Tumory s takovouto charakteristikou jsou zapříčiněny zárodečnou mutací v některém z MMR genů (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) v případě Lynchova syndromu či epigenetickou inaktivací *MLH1*. Testování je možné imunohistochemicky v případě MMR či přímo sekvenčně (MSI), vzájemná korelace těchto testů je okolo 90 %. Právě identifikace pacientů s Lynchovým syndromem nám pomáhá při rozhodování o (ne)podání adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu po operaci kolorektálního karcinomu ve stadiu II. Takto postižení pacienti mají v tomto stadiu ve srovnání s ostatními mnohem lepší prognózu a podání této léčby již nepřináší další benefit.

Nutno podotknout, že při hledání pacientů se zárodečnou mutací je zásadní i vyšetření mutace BRAF, nejčastěji V600E. V případě ztráty exprese proteinu MLH1 potvrdí mutace BRAF pacienty se sporadickým výskytem kolorektálního karcinomu, v případě nemutovaného BRAF by tito pacienti měli podstoupit další testování k potvrzení Lynchova syndromu (12).

U kolorektálního karcinomu mají tyto markery též prediktivní hodnotu právě vzhledem k imunoterapii. V USA je situace jednodušší z pohledu indikace této léčby, FDA již schválila použití nivolumabu, pembrolizumabu a ipilimumabu v běžné klinické praxi po prokázání vysoké mikrosatelitové nestability (MSI-H) či dMMR, a to v roce 2017 respektive 2018.

Nivolumab byl schválen FDA ve zkráceném řízení v roce 2017 pro MSI-H či dMMR pacienty po progresi na chemoterapeutickém režimu obsahujícím fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. Ve stejné indikaci a v témže roce byl schválen i pembrolizumab (13, 14).

Schválení kombináční léčby se zakládalo na výsledcích studie fáze 2 Checkmate-142, ve které bylo celkem 119 MSI-H či dMMR pacientů

(82 pacientů po předchozí progresi na chemoterapii obsahující fluoropyrimidin, oxaliplatinu či irinotekan) léčeno kombinací ipilimumab + nivolumab. Celková odpověď byla 49 %, dosaženo bylo i 5 kompletních remisí. U 83 % pacientů trvala odpověď déle než 6 měsíců. Kombináční léčba se z tohoto pohledu zdá účinnější, v některých případech by mohla vést k dlouhodobým remisím a potenciálnímu vyléčení generalizovaného onemocnění (15). Nutností je však získání dalších přesvědčivých výsledků z randomizovaných studií a též výsledků běžné klinické praxe z regionů, kde je již tato léčba rutinně používána.

Snaha o rozšíření této terapie i na mikrosatelitově stabilní nádory kolorekta (MSS) vedla i k pokusu o využití jiných biomarkerů, které prokázaly svůj význam například u imunoterapie tumorů plic. Prediktivní hodnota např. PD-L1 se však zatím nepotvrdila, i když jistý benefit prokázala například studie CCCTG CO.26, kde přidání kombinace tremelimumab (CTLA4 inhibitor) + durvalumab (PD-L1 inhibitor) zvýšilo medián celkového přežití předléčených pacientů na symptomatické terapii ze 4,1 na 6,6 měsíce. Nutno podotknout, že pacienti nebyli dále nijak selektováni, zpětnou analýzou se zjistilo, že v každém rameni byl 1 pacient MSI-H.

Cestou, jak rozšířit účinnost imunoterapie i na MSS tumory by mohlo být ovlivnění produkce transformujícího růstového faktoru β (TGF- β). Tento cytokin je zodpovědný za modulaci imunitní odpovědi směrem k jejímu útlumu, též podporuje diferenciaci T-lymfocytů směrem k regulačním T-buňkám. Jeho detekce je častá v nádorovém stromatu, kde se předpokládá jeho vliv na únik nádorových buněk z imunologického dohledu. Jako potenciálně využitelné by se jevily inhibitory tohoto cytokinu s duální inhibicí PD-1/PDL-1, což přineslo na modelech MSS kolorektálního karcinomu v laboratorních podmínkách slibné výsledky (16).

Větší či menší pokroky v léčbě onkologických onemocnění sledujeme každý den. Tak, jak se tyto snahy postupně zapracovávají do běžné klinické praxe, roste i naděje pacientů na kvalitní prodloužení jejich života a případně i úplné vyléčení. Je však otázkou, jak se k úhradám za takovou léčbu postaví plátcí péče.

LITERATURA

1. Globocan 2018, Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer, dostupné na <http://gco.iarc.fr>

2. Hanna N, Woods C, et al. Survival benefit associated with the number of chemotherapy/biologic treatment lines in

5,129 metastatic colon cancer patients, *J Clin Oncol*, 2014; 32(3): abstract 559.

HLAVNÍ TÉMA

CO JE NOVÉHO U KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU?

3. Ferrer-Mayorga G, et al. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer, *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 01(185): 1–6, Epub 2018.
4. Marjorie L McCullough. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts, *Journal of the National Cancer Institute*, 2018.
5. Qi Dai, Xiangzhu Zhu, et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2018; 108(6): 1249.
6. Van Blarigan EL, et al. Dietary Fat Intake after Colon Cancer Diagnosis in Relation to Cancer Recurrence and Survival: CALGB 89803 (Alliance), *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 10 27(10): 1227–1230.
7. González CA. The potential of nuts in the prevention of cancer, *Br J Nutr* 2006; 96: S87–S94.
8. Wen-Sy Tsai, et al. Prospective clinical study of circulating tumor cells for colorectal cancer screening. *Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 4S). Presented at: 2019 Gastrointestinal Cancer Symposium; January 17-19, 2019; San Francisco. Abstrakt 556.
9. Hurwitz H, et al. Pertuzumab, trastuzumab for HER2-amplified/overexpressed metastatic colorectal cancer(mCRC): interim data from MyPathway. *J Clin Oncol.* 2017 35(suppl 4): 676–676.
10. Yan Q, et al. Association between the overexpression of Her3 and clinical pathology and prognosis of colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 September; 97(37): e12317.
11. Van Cutsem E. BEACON CRC Study Safety Lead-in: Assessment of the BRAF Inhibitor Encorafenib + MEK Inhibitor Binimetinib + Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Cetuximab for BRAFV600E Metastatic Colorectal Cancer, Presented at ESMO 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer in Barcelona, June 23 2018.
12. Kawakami H, et al. MSI testing and its role in the management of colorectal cancer, *Curr Treat Options Oncol.* 2015 July; 16(7): 30.
13. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication, publikováno online: www.fda.gov May 23 2017.
14. FDA grants accelerated approval to ipilimumab for MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer, publikováno online: www.fda.gov July 10, 2018.
15. Chen EX, et al. CCTG CO.26 trial: A phase II randomized study of durvalumab (D) plus tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with advanced refractory colorectal carcinoma (rCRC). Presented at: 2019 Gastrointestinal Cancer Symposium; January 17-19, 2019; San Francisco. Abstrakt 481.
16. Tauriello DVF, et al. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis, *Nature* 2018; 554: 538–543.