

Současný pohled na léčbu pokročilého/metastatického kolorektálního karcinomu

Stanislav John

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Ústav lékařské biologie a genetiky, LF UK v Hradci Králové

Metastatický rozsev je zodpovědný za většinu nádorových úmrtí (1). U kolorektálního karcinomu (CRC) tomu, bohužel, není jinak. Multimodální kombinovaná léčba však výrazně zlepšuje prognózu pacientů, u některých pak můžeme dosáhnout dlouhodobé remise onemocnění nebo i úplného vyléčení. Lépe dostupné a přesnější molekulární analýzy by nám měly pomoci ve snaze určení diagnózy, prognózy a vhodných terapeutických cílů k přísně individualizované léčbě. Z klinických studií pronikají do léčby nové postupy, ale rychlost jejich implementace se v každé zemi liší. V dalších řádcích jsem se pokusil shrnout některá aktuální doporučení s mírným přesahem do blízké, a doufejme nadějnější, budoucnosti léčby metastatického CRC (mCRC).

Klíčová slova: kolorektální karcinom, cílená léčba.

Current perspective on the treatment of advanced/metastatic colorectal cancer

Metastatic spread is responsible for the majority of all cancer deaths (1). The same, unfortunately, applies to colorectal cancer (CRC). However, multimodal combination therapy significantly improves the prognosis of patients, with some even being able to achieve long-term disease remission or even complete cure. More readily available and more accurate molecular analyses should be helpful in the effort to establish diagnosis, prognosis, and appropriate therapeutic objectives for a strictly individualized treatment. Novel treatment strategies emerge from clinical trials, but the rates of their implementation vary across countries. The present text aims at summarizing certain current recommendations while also providing some insight into the near, and hopefully more promising, future of the treatment of metastatic CRC (mCRC).

Key words: colorectal cancer, targeted therapy.

Úvod

Metastazování se dle současného pohledu stává v určitém okamžiku přirozenou vlastností nádorové populace, které je dáno snahou o dosažení potřebného množství energetických rezerv, a hlavně kyslíku pro rostoucí masy buněk (2, 3). Je závislé na vlastnostech původní tkáně, ze které nádorové buňky vycházejí, na podmínkách v cílovém prostředí a případně jeho změně působením právě nádorových buněk (4). Molekulární analýzy CRC naznačují vysokou konkordanci klíčových mutací mezi primárními nádory a jejich vzdálenými metastázami. Vyplývá z nich též polyklonální charakter tohoto šíření,

tedy že za vznik sekundárního nádoru zodpovídá celá populace buněk s různými mutacemi, ne pouze jeden konkrétní buněčný klon (5, 6).

Terapeutická účinnost cílené léčby se u metastatického kolorektálního karcinomu zatím omezuje na dráhy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru – VEGF (aflibercept, bevacizumab, regorafenib) a hlavně receptoru pro epidermální růstový faktor – EGFR (cetuximab, panitumumab). Nalezení dalších mutací ovlivnitelných cílenou léčbou se věnuje enormní snaha i prostředky. Pokrok, který jsme v této oblasti zatím zaznamenali, je však nedostatečný a zahrnuje pouze minoritní populaci pacientů.

Interpretace celého molekulárního profilu CRC je nejednoznačná a komplikovaná, stále se proto používají i některé zástupné postupy, jako je kupříkladu lokalizace tumoru vpravo či vlevo od slezinného ohbí tlustého střeva. Jasnější pohled by nám snad mohly poskytnout výsledky masovějšího používání tzv. consensus molecular subtypes (CMS), které se stále více prosazují minimálně v rámci klinických hodnocení (7). Analýza některých molekulárních změn naznačila rozdělení CRC do 4 subtypů (CMS1 – imunitní, CMS2 – kanonický, CMS3 – metabolický, CMS4 – mezenchymální), lišících se následně i prognózou a předpokládanou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Stanislav John, stanislav.john@gmail.com

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Sokolská 581, 500 02 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(3): 126–130

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2020

účinností různých typů terapie. Přesné zastoupení všech molekulárních změn se však ještě stále vyvíjí.

Vyšetření před cílenou léčbou kolorektálního karcinomu

Protože cílená léčba zatím neprokázala dostatečný benefit v léčbě lokalizovaného CRC, je vyzrazena pro léčbu metastatického onemocnění. Její použití pro vhodného pacienta by nám měla usnadnit specifická vyšetření nádorové tkáně, ať už primárního tumoru nebo metastázy. Mezi základní molekulární vyšetření, která by se měla provádět u pacientů již ve stadiu III (2/3 pacientů progredují během následujících 5 let), patří mutační analýza genů KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), NRAS (Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog), BRAF (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) a mikrosatelitová nestabilita (MSI), případně mismatch-repair proteinů – MMR (již ve stadiu II) (8, 9). Naopak je zajímavé, že např. analýza EGFR (amplifikace i mutací) nepřinesla žádný použitelný prognostický ani prediktivní benefit pro léčbu EGFR inhibitory (10, 11). Velký problém pro interpretaci těchto výsledků představovala hlavně nejednotnost skórovacích systémů hodnocení. Dále i mechanismus, jakým EGFR ovlivňuje účinnost terapie patřičnými inhibitory, zůstává nejasný (12).

KRAS mutace se u CRC vyskytuje asi ve 40 % případů, standardně se vyšetřují kodony 12, 13, 59, 61, 117 a 146. Mutace KRAS je pro pacienty negativně prognostická; zapříčiňuje agresivnější chování s častějšími rekurencemi, metastazováním a kratším přežíváním (13). Obdobně je to s mutacemi stejných kodonů NRAS, které se vyskytují u 2–7 % pacientů (14, 15). Negativní prediktivní hodnota těchto mutací se uplatňuje při terapii EGFR inhibitory, které v léčbě takových CRC nejsou indikovány (16). Specifické terapeutické ovlivnění proteinu KRAS, který je mutován i u velké části jiných nádorů, zatím není běžně používáno. V loňském roce se ale objevily první potenciálně účinné molekuly blokující přímo tento klíčový protein nebo jeho interakce s dalšími asociovanými proteiny; na výsledky studií vyšších fází si musíme ještě počkat (17, 18).

BRAF je další člen MAPK kaskády. V 90 % se jedná o mutaci V600E, která u CRC způsobuje agresivnější chování nádoru s patřičnými důsledky pro tyto pacienty. Vyskytuje asi u 10 % metastatických CRC, více pak u pravostranných

tumorů (19). Existují i další méně časté mutace tohoto genu, ne všechny jsou spojeny s horší prognózou a jejich význam a terapeutické ovlivnění jsou zatím nejasné (20).

Mutace KRAS, NRAS a BRAF jsou téměř vždy vzájemně exkluzivní (např. současný výskyt mutace KRAS a BRAF se uvádí hluboko pod 1 %) (21, 22).

MMR proteiny (MSH-2, MSH-6, MLH-1, PMS-2) mají za úkol opravu bodových mutací DNA. Jejich chybná funkce vede k mikrosatelitové nestabilitě a zvýšení mutační nálože buňky, tedy k defektům v jiných klíčových genech, což zvyšuje pravděpodobnost vzniku kolorektálního karcinomu, karcinomu žaludku, endometria a jiných (23). Příčinou této nefunkčnosti je germinální mutace MMR genů případně genu EPCAM; sporadický defekt MMR může být způsoben epigenetickým umlčením – nejčastěji je metylace promotoru genu MLH-1 (24). K detekci se využívá imunohistochemické vyšetření přítomnosti MMR proteinů a sekvenční analýza jejich genů, či přímá detekce délky vybraných mikrosatelitů; obě metody se považují za ekvivalentní s 90% korelací (23, 25, 26). Současný výskyt BRAF mutace pak prakticky v 99 % vylučuje diagnózu Lynchova syndromu (27).

Terapeutický význam MMR deficiencie/MSI spočívá v lepší prognóze u lokalizovaných stadií CRC. U těchto pacientů ve stadiu II se bez přítomnosti dalších rizikových faktorů nepodává adjuvantní chemoterapie s 5-fluorouracilem (5-FU). Obdobná neúčinnost 5-FU se předpokládá i u stadia III, ačkoliv zde zatím nejsou důkazy tak silné (28). U generalizovaného CRC se vzhledem k mikrosatelitové nestabilitě zjistila opačná situace, tyto tumory se chovají agresivněji a mají horší prognózu, což může být v souvislosti i se současně se vyskytujícími dalšími mutacemi, které zhoršují přežívání těchto pacientů. Výskyt MMR deficiencie/MSI je tomto stadiu však nižší. Zároveň je tento znak považován za indikaci léčby imunoterapií v podobě checkpoint inhibitorů (29).

S lepšími možnostmi molekulární diagnostiky a pokroky v cílené léčbě se testování rozšířilo i o další ovlivnitelné mutace, vyskytující se však u kolorektálního karcinomu spíše minoritně. K nim patří například amplifikace HER2/neu (Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2; 1,6%), fúze NTRK (Neurotrophic tyrosine receptor kinase; 1%) či aktivační mutace genů FGFR

(Fibroblast growth factor receptor; 1–4%) (30, 31, 32, 33).

Léčba pokročilého mCRC v první a druhé linii

V případě inoperabilního nálezu jsou obecným základem léčby generalizovaného kolorektálního karcinomu cílené molekuly v kombinaci s chemoterapií; onemocnění však považujeme tímto způsobem za nevyléčitelné a veškeré snahy o léčbu jsou vedeny s paliativním záměrem.

V první a druhé linii prokázaly největší účinnost EGFR inhibitory (cetuximab, panitumumab) a inhibitory VEGF (bevacizumab, aflibercept) s chemoterapeutickými režimy FOLFOX (5-FU, oxaliplatin, folinát), CAPOX (capecitabine, oxaliplatin) a FOLFIRI (5-FU, irinotekan, folinát) či jejich variacemi. Irinotekan i oxaliplatin prokázaly v obou liniích srovnatelnou účinnost (34). U vybraných pacientů v dobrém stavu, u nichž je cílem cytoredukce před případným kurativním operačním výkonem (metastazektomií), je doporučován režim FOLFOXIRI (5-FU, oxaliplatin, irinotekan, folinát) s bevacizumabem či VEGF inhibitorem (35, 36). Vzhledem k agresivitě BRAF mutovaných kolorektálních karcinomů je opět doporučován režim FOLFOXIRI s bevacizumabem (neselektovaná populace měla mOS 28,8M vs. 25,8M režimu FOLFIRI + bevacizumab, $p=0,03$; dále mOS 37,1M u RAS a BRAF nemutované populace; 25,6M u RAS mutované populace; 13,4M u BRAF mutované populace; obdobně v porovnání s režimem bevacizumab + mFOLFOX6) (37, 38). Na výsledky studií porovnávajících účinnost a těž toxicitu FOLFOXIRI s EGFR či VEGF inhibitory u různých podskupin pacientů s mCRC si ještě musíme počkat (39). Ačkoliv triplet s cílenou léčbou prokázal značný benefit oproti chemoterapeutickému dubletu, je zatížen i větší toxicitou např. v podobě průjmů či neutropenie. Volit by se proto měl velmi uvážlivě (40).

Retrospektivní analýzou několika velkých studií mCRC (CRYSTAL, PRIME, PEAK, FIRE-3, CALGB 80405 a 20050181) se podařilo odhalit zajímavý jev týkající se lokalizace primárního tumoru, odpovědi na léčbu VEGF či EGFR inhibitory v 1. linii a celkovém přežívání pacientů (41).

Jiná molekulární struktura tkáně pravého a levého tračníku na základě rozdílného embryonálního původu je pravděpodobnou příčinou odlišné reakce tumorů na konkrétní cílenou terapii. Protože však neznáme spolehlivé molekulární

markery, musíme si zatím vystačit pouze se zástupným určením lokalizace primárního tumoru vpravo či vlevo, kdy hranicí je místo lienální flexury (42). Dle těchto analýz mají RAS wild-type pacienti s pravostranným tumorem horší prognózu stran času do progresu, celkového přežívání i odpovědi na léčbu EGFR inhibitory v porovnání s obdobnými tumory vlevo. Tato retrospektivní data jsou potvrzována i prospektivními studiemi a dostala se již do závazných mezinárodních doporučení společnosti ASCO i ESMO (43, 44). V obecné rovině tedy platí doporučení upřednostnit pro první linii léčby levostranného mCRC RAS-wt a BRAF-wt kombinovaný režim chemoterapie a EGFR inhibitoru, naopak u pravostranného mCRC RAS-wt a BRAF-wt kombinovaný chemoterapeutický režim s bevacizumabem. Přesto známe i z klinické praxe výjimky, kdy stejné studie ukazují lepší ORR při léčbě pravostranných RAS-wt BRAF-wt mCRC chemoterapií s EGFR inhibitory, tedy zvyšující se šanci na R0 resekci. Pokud je naším cílem zmenšení nádorového objemu např. před plánovanou resekci metastáz jater, je tento režim obhajitelný (45).

Výběr chemoterapie pro druhou linii je ovlivněn režimem podaným v linii první. Pokud to stav pacienta dovoluje, volí se většinou vzájemná výměna chemoterapeutického režimu FOLFOX a FOLFIRI (irinotekan po oxaliplatině a naopak). Sekvence těchto režimů nemá dle výsledků studie GERCOR vliv na celkové přežívání pacientů a režim je tak volen hlavně s ohledem na odlišné spektrum nežádoucích účinků (34). Chemoterapeutický dublet (FOLFOX, FOLFIRI) po léčbě tripletem (FOLFOXIRI) se též ve 2. linii jeví jako účinný bez ohledu na použití kombinace s irinotekanem či oxaliplatinou (46).

Podání cílené léčby se řídí opět předléčeností pacienta. Ve druhé linii můžeme použít inhibitor VEGF (bevacizumab; aflibercept pouze s režimem FOLFIRI) po léčbě anti-EGFR protilátkou u RAS-wt pacientů. Opačně bychom měli využít EGFR inhibitory (cetuximab, panitumumab) u RAS-wt pacientů předléčených bevacizumabem. Ačkoliv se nedá standardně doporučit kombinace EGFR inhibitoru po léčbě EGFR inhibitorem, nelze vyloučit, že určitá skupina pacientů by mohla mít benefit i z této kombinace (47, 48).

Ve 2. linii léčby RAS-mut mCRC je v rámci cílených preparátů možno opět použít aflibercept (opět s režimem FOLFIRI). Data má i sekvence bevacizumab-bevacizumab pouze se změnou chemoterapeutického režimu (49, 50).

Existuje málo relevantních dat pro jasné užítí cílené léčby a chemoterapie vzhledem k lokalizaci primárního tumoru vpravo či vlevo tak, jak je to u prvoliniové léčby. Dostupné výsledky ale opět potvrzují omezenou účinnost léčby a horší prognózu pravostranných CRC (51).

Třetí a čtvrtá linie léčby

Pro předléčené pacienty v dobrém stavu nabízí současná medicína možnost podstoupit ve 3. linii léčbu dvěma preparáty s rozdílným mechanismem účinku ale srovnatelnými výsledky.

Tím prvním je tyrozinkinázový inhibitor regorafenib, působící na úrovni proteinů VEGF, RAF (Rapidly accelerated fibrosarcoma), RET (Rearranged during transfection), KIT (V-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog) či PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor). Svou účinnost prokázal statisticky signifikantním zvýšením celkového přežití v rámci studie fáze III CORRECT (6,4 vs. 5,0 měsíce, $P = 0,0052$) (52). Jeho nevýhodou může být toxický profil (zejména hand-foot syndrom, únava), který je ale předvídatelný a zvládatelný.

Dalším lékem volby je kombinovaný preparát trifluridine/tipiracil. Trifluridin představuje nukleosidový analog vmezeřující se do DNA (deoxyribonukleová kyselina), zatímco tipiracil je inhibitor timidin-fosforylázy, který zabraňuje metabolické degradaci právě trifluridinu. Studie RECURSE prokázala statisticky signifikantní zvýšení mediánu celkového přežití evropských pacientů s mCRC po léčbě standardními režimy (6,3M vs. 4,4M, $p=0,054$) oproti placebo, obdobných výsledků bylo dosaženo u populace pacientů v USA či Japonsku. Z nežádoucích účinků tohoto preparátu byla více vyjádřena neutropenie (53). Výběr mezi těmito preparáty je obtížný, protože stejné skupině pacientů přináší prakticky totožný benefit vyjádřený PFS či OS. Přímé srovnání v rámci jednoho klinického hodnocení však neproběhlo. Při rozhodování nám pomáhá na jedné straně odlišný mechanismus účinku regorafenibu jako TKI inhibitoru oproti více tradiční kombinaci chemoterapie a jejího metabolického inhibitoru v případě terapie trifluridine/tipiracil, na straně druhé odlišný toxický profil obou léků. Sekvenční podání též není vyloučeno (54). V registrační studii trifluridine/tipiracil bylo asi 20% pacientů předléčeno regorafenibem, což však nemělo vliv na jeho účinnost. V současné době probíhá ověřování účinnosti kombinované léčby regorafenibu a trifluridine/tipiracilu (55). Jako pos-

lední možností po vyčerpání všech schválených linií zůstává též znovupodání (rechallenge) dříve fungující léčby. Účinnost této strategie potvrzuje několik nevelkých studií, je však vyhrazena pro předléčené pacienty v dobrém stavu. Očekávaným benefitem zatím zůstává potlačení příznaků nádorového onemocnění než vliv na prodloužení celkového přežití (56). Několik studií se zabývalo i znovupodáním cílené terapie. Zajímavá data byla prezentována ve spojitosti s cetuximabem, jehož znovupodání v kombinaci s chemoterapií již předléčeným pacientům ve 3. linii léčby vedlo u části z nich k zajímavé grafické i klinické odpovědi. Podmínkou byla ale dobrá odpověď na tuto protilátku v předcházejících liniích v délce trvání minimálně 6 měsíců (57,58). Obdobná data byla získána i pro druhý EGFR inhibitor panitumumab (59).

Léčba specifických podtypů CRC

Jak již bylo řečeno výše, CRC nesoucí BRAF mutaci má velmi špatnou prognózu i přes komplexní kombinační léčbu s chemoterapií. Pokud se jedná o pacienta v dobrém stavu, je v první linii doporučován režim FOLFOXIRI + bevacizumab. Nadějně jsou výsledky studií s použitím dvojité či trojitě inhibice BRAF, MEK (MAPK/ERK kinase 1) a EGFR (cetuximab + encorafenib +/- binimetinib/panitumumab + dabrafenib +/- trametinib), tedy léčba bez použití tradiční chemoterapie. Medián OS ve studii BEACON činil pro triplet 9,0 měsíce, pro dublet 8,4 měsíce a 5,4 měsíce pro kontrolní skupinu (cetuximab + FOLFIRI či cetuximab + irinotekan) (60, 61).

Imunoterapie založená na aktivaci imunitního systému zažívá renesanci v léčbě nádorových onemocnění ovlivněním tzv. check-point inhibitorů. Výběr vhodných pacientů, kteří z ní budou mít největší benefit, je zatím ještě předmětem intenzivního výzkumu – hledá se role exprese PD-L1 ve tkáni nádoru i imunokompetentních buněk, molekulárního určení CMS či použití imunoscóre (62, 63). Nejspolehlivější prediktor léčby imunoterapií se u CRC jeví MMR insuficience/mikrosatelitová nestabilita ať už jako součást Lynchova syndromu nebo při sporadické mutaci příslušných genů.

PD-1 (Programmed cell death protein 1) nivolumab a pembrolizumab či v kombinaci s anti-CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) ipilimumabem prokázali svou účinnost hlavně u těchto pacientů. Dle prvotních studií je odpověď na léčbu u vybraných paci-

entů 30 % (monoterapie nivolumabem) až 54 % (kombinace ipilimumabu s nivolumabem), což koreluje s účinností stejné léčby u jiných nádorových onemocnění (64).

Například celková odpověď (ORR) či kontrola onemocnění (DCR) monoterapie pembrolizumabem byla ve studii Keynote-016 po 8,7 měsících sledování 50 %, respektive 82 % u MSI-high/MMR deficientních pacientů. Oproti tomu ORR a DCR pacientů MSS/MMR-proficientních bylo ve stejném časovém bodě 0 %, případně 16 % (65). Následná studie Keynote-164 hodnotila účinek pembrolizumabu u 124 MSI-high/MMR deficientních pacientů různě předléčených standardní chemoterapií a cílenou léčbou (kohorta A předléčena 2 a více liniemi, kohorta B předléčena 1 a více liniemi). Po 24 měsících bylo celkové přežití kohorty A 55 % a kohorty B 63 %. Zajímavé bylo, že 46 %, resp. 49 % pacientů mělo BRAF nebo RAS mutaci (66).

Kombinovaná léčba ipilimumab s nivolumabem v rámci studie CheckMate-142 znamenala pro obdobnou populaci pacientů předléčených aspoň jednou standardní linií benefit v podobě ORR = 49 %, DCR po 12 týdnech léčby 79 %; dále medián OS nebyl dosažen, ale po 12 měsících léčby přežívalo stále 85 % pacientů (67).

Nutno dodat, že imunoterapie je zatížena specifickými nežádoucími účinky, které jsou v souvislosti s aktivací autoimunitních procesů.

Léčba imunoterapií ale představuje díky svému unikátnímu mechanismu účinku výraznou naději na dlouhodobou stabilizaci/remisi onemocnění, bohužel mimo klinická hodnocení však zatím v našich podmínkách standardně možná není.

Fúze genů NTRK je nejen u kolorektálního karcinomu raritní. Přesto, pokud je v klinické praxi dostupná detekce těchto genových změn, měla by se využít vzhledem k dostupné specifické léčebné modalitě v podobě larotrectinibu. Ten se řadí mezi NTRK inhibitory první generace a prokázal ORR u 75 % pacientů a tato odpověď trvala u většiny z nich i po jednom roce léčby. Ve studii byli pacienti s několika typy nádorů, včetně mCRC (68). Druhým obdobným preparátem, který má však schválení použití zatím pouze v USA je entrectinib. Přestože se objevila resistance i k těmto preparátům, druhá generace by měla přinést opět o něco lepší a nadějnější výsledky (69).

Výskyt HER2/neu amplifikace není u mCRC příliš velký, nejvíce se ale vyskytuje u levostranných tumorů. Prokázaná mutace je negativně prediktivní k použití léčby v podobě EGFR inhibitorů. Přestože klinická hodnocení s použitím duální blokády HER2/neu (trastuzumab + lapatinib, trastuzumab + pertuzumab) prokázala zjevnou účinnost, výsledky jsou nadále za očekáváním a běžné použití v klinické praxi není dovoleno (70).

Oligometastatické postižení

Tento pojem je obtížně definovatelný nejen v souvislosti s mCRC. Označuje limitovaný počet metastáz (obvykle 1–5), jejichž odstranění spolu s primárním tumorem pravděpodobně zlepší období bez nemoci či by mohlo vést i ke kompletnímu vyléčení. U mCRC hovoříme převážně o metastázách jaterních a plicních (71).

Pokud nejsou splněny podmínky primární operability, je na místě podání indukční léčby dle stavu pacienta v režimech odpovídajících

paliativnímu záměru. Odpověď na léčbu by měla být pravidelně vyhodnocována v prostředí multidisciplinárního týmu. I po značně dlouhé době kombinované biochemoterapie je možná regrese původního nálezu a následné přehodnocení operability oligometastatického procesu. Kromě chirurgického zákroku se zde úspěšně uplatňují i jiné doplňkové modalit v podobě radiofrekvenční či mikrovlnné ablace, stereotaktické radioterapie, intraarteriální chemoterapie (72).

Závěr

Snaha o přístup založený na relevantních důkazech vedla ke zvýšení mediánu celkového přežití mCRC po 3 liniích standardní léčby na úroveň 30 měsíců. Nezanedbatelná část pacientů je na tom ještě mnohem lépe, často hovoříme o dlouhodobých remisích či dokonce úplném vyléčení.

Teraeutické možnosti léčby CRC jsou každým dnem větší, což ovšem nese i značnou finanční zátěž pro plátce úhrad a zdravotnický systém jako takový. Racionální podávání moderní terapie je odkázáno na stále nedokonalé prediktory účinnosti. Stejně tak indikační kritéria, sekvence a případná úhrada léčby jsou omezeny zde platnou vyhláškou a nemusí odpovídat nejnovějším poznatkům. Aktuální metody molekulární analýzy větších populací pacientů snad povedou ke zlepšení současného stavu. Základem ale nadále zůstává dobrá komunikace a spolupráce oborových specialistů tak, aby výsledkem byl vhodný léčebný postup individualizovaný dle pacientových potřeb a přání.

Podpořeno 1. MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906);

2. Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové.

LITERATURA

1. Dillekås H, Rogers MS, Straume O. Are 90 % of deaths from cancer caused by metastases? *Cancer medicine*, 2019; 8(12): 5574–5576.
2. López-Lázaro M. Why do tumors metastasize? *Cancer Biology & Therapy* 2007; 6(2): 141–144.
3. Zhang M, Liu T, Sun H, Weng W, et al. Pim1 supports human colorectal cancer growth during glucose deprivation by enhancing the Warburg effect. *Cancer Sci May* 2018; 109(5): 1468–1479.
4. Xu R, Rai A, Chen M, Suwakulsiri W, et al. Extracellular vesicles in cancer – implications for future improvements in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol Oct* 2018; 15(10): 617–638.
5. Kim TM, Jung SH, An CH, Lee SH, et al. Subclonal Genomic Architectures of Primary and Metastatic Colorectal Cancer Based on Intratumoral Genetic Heterogeneity. *Clin Cancer Res Oct* 2015; 21(19): 4461–4472.
6. Wei Q, Ye Z, Zhong X, Li L, et al. Multiregion whole-exome sequencing of matched primary and metastatic tumors revealed genomic heterogeneity and suggested polyclo-

- nal seeding in colorectal cancer metastasis. *Ann Oncol Sep* 2017; 28(9): 2135–2141.
7. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reynies A, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. Nov 2015; 21(11): 1350–1356.
8. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. Jan 2020; 25(1): 1–42.
9. Tsikitis VL, Larson DW, Huebner M, Lohse CM, et al. Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer. *BMC Cancer*. May 16 2014; 14: 336.
10. Huang CW, Tsai HL, Chen YT, Huang CM, et al. The prognostic values of EGFR expression and KRAS mutation in patients with synchronous or metachronous metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 599.
11. Timar J, Piurko V, Kenessey I, Raso E, et al. EGFR protein expression of the metastatic colorectal cancer as a prognostic/predictive factor for anti-EGFR antibody therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(15_suppl): e15548–e15548.

12. Zhao B, Wang L, Qiu L, Zhang M, et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget Jan* 17 2017; 8(3): 3980–4000.
13. Arrington AK, Heinrich EL, Lee W, Dululao M, et al. Prognostic and predictive roles of KRAS mutation in colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, Sep 25 2012; 13(10): 12153–12168.
14. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol Aug* 2010; 11(8): 753–762.
15. Irahara N, Baba Y, Noshio K, Shima K, et al. NRAS mutations are rare in colorectal cancer. *Diagn Mol Pathol*, Sep 2010; 19(3): 157–163.
16. Therkildsen C, Bergmann TK, Henriksen-Schnack T, Ladelund S, et al. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*, Jul 2014; 53(7): 852–864.

17. Liu P, Wang Y, Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*, Sep 2019; 9(5): 871–879.
18. Nagasaka M, Li Y, Sukari A, Ou SI, et al. KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? *Cancer Treat Rev*. Jan 23 2020; 84: 101974.
19. Wan P T, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. Mar 19 2004; 116(6): 855–867.
20. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol*. Nov 1 2017; 28(11): 2648–2657.
21. Midthun L, Shaheen S, Deisch J, Senthil M, et al. Concomitant KRAS and BRAF mutations in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. Jun 2019; 10(3): 577–581.
22. Sahin IH, Kazmi SM, Yorloto JT, Bhadkamkar NA, et al. Rare Though Not Mutually Exclusive: A Report of Three Cases of Concomitant KRAS and BRAF Mutation and a Review of the Literature. *J Cancer* 2013; 4(4): 320–322.
23. Lynch HT, Shaw TG. Practical genetics of colorectal cancer. *Chin Clin Oncol*. Jun 2013; 2(2): 12.
24. Ligtenberg MJL, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nature Genetics* 2009; 41(1): 112–117.
25. Martin-Lopez JV, Fishel R. The mechanism of mismatch repair and the functional analysis of mismatch repair defects in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. Jun 2013; 12(2): 159–168.
26. Svrcek M, Lascols O, Cohen R, Collura A, et al. MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: Which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: Differences between tumors. *Bull Cancer*, Feb 2019; 106(2): 119–128.
27. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet*, Mar 2012; 49(3): 151–157.
28. Tejpar S, Saridaki Z, Delorenzi M, Bosman F, et al. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle. *J Natl Cancer Inst*, Jun 8 2011; 103(11): 841–844.
29. Battagliin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*, Nov 2018; 16(11): 735–745.
30. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, et al. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res*, Jan 1 2016; 22(1): 259–267.
31. Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, Haag J, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *British Journal of Cancer* 2014; 111(10): 1977–1984.
32. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Annals of Oncology*, 2019; 30: viii16–viii22.
33. Wang XY, Zheng ZX, Sun Y, Bai YH, et al. Significance of HER2 protein expression and HER2 gene amplification in colorectal adenocarcinomas. *World J Gastrointest Oncol*, Apr 15 2019; 11(4): 335–347.
34. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, Jan 15 2004; 22(2): 229–237.
35. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFII Study (AIO KRK0109). *Journal of Clinical Oncology*, 2019; 37(35): 3401–3411.
36. Shui L, Wu YS, Lin H, Shui P, et al. Triplet Chemotherapy (FOLFOXIRI) Plus Bevacizumab Versus Doublet Chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) Plus Bevacizumab in Conversion Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*, 2018; 48(5): 1870–1881.
37. Cremolini C, Marmorino F, Loupakis F, Masi G, et al. TRI-BE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group. *BMC Cancer*, Jun 9 2017; 17(1): 408.
38. Gomez A, Vieitez JM, Gil S, Salvia AS, et al. Safety analysis of a phase III randomized trial comparing FOLFOX + Bevacizumab vs FOLFOXIRI + Bevacizumab as 1st line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with ≥3 circulating tumor cells (CTCs) (VISONÚ-1 TTD TRIAL). *Journal of Clinical Oncology*, 2018; 36(15_suppl): 3536–3536.
39. Chan DLH, Segelov E, Wong RS, Smith A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2017; 6(6): CD007047-CD007047.
40. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Bergamo F, et al. Primary tumor sidedness and benefit from FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial therapy for metastatic colorectal cancer. Retrospective analysis of the TRIBE trial by GONO. *Ann Oncol*. Jul 2018; 29(7): 1528–1534.
41. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*, Jan 2017; 70: 87–98.
42. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*, Aug 1 2017; 28(8): 1713–1729.
43. Messersmith WA. NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, May 1 2019; 17(5.5): 599–601.
44. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, 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*, Jan 1 2018; 29(1): 44–70.
45. Triest L, Debeuckelaere C, Vandamme T, Van Den Heuvel B, et al. Should Anti-EGFR Agents Be Used in Right-Sided RAS Wild-type Advanced Colorectal Cancer? *Current Colorectal Cancer Reports*, 2019; 15(4): 130–134.
46. Fornaro L, Vasile E, Masi G, Loupakis F, et al. Outcome of second-line treatment after first-line chemotherapy with the GONO FOLFOXIRI regimen. *Clin Colorectal Cancer*, Mar 2012; 11(1): 71–76.
47. Ciardiello F, Normanno N, Martinelli E, Troiani T, et al. Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Annals of Oncology*, 2016; 27(6): 1055–1061.
48. Kiss I, Micochova J, Bortlicek Z, Poprach A, et al. Efficacy and Toxicity of Panitumumab After Progression on Cetuximab and Predictive Value of MiR-31–5p in Metastatic Wild-type KRAS Colorectal Cancer Patients. *Anticancer Res*, Sep 2016; 36(9): 4955–4959.
49. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, Jan 2013; 14(1): 29–37.
50. Wirapati P, Pomella V, Vandenbosch B, Kerr P, et al. VELOUR trial biomarkers update: Impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. *Annals of Oncology*, 2017; 28: iii151–iii152.
51. Modest DP, Stintzing S, Von Weikersthal LF, Decker T, et al. Exploring the effect of primary tumor sidedness on therapeutic efficacy across treatment lines in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of FIRE-3 (AIOKRK0306). *Oncotarget* 2017; 8(62): 105749–105760.
52. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero E, Siena S, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, Jan 26 2013; 381(9863): 303–312.
53. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, Winkler R, et al. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*; Feb 2018; (90): 63–72.
54. Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, Okada K, et al. Retrospective study of regorafenib and trifluridine/tipiracil efficacy as a third-line or later chemotherapy regimen for refractory metastatic colorectal cancer. *Oncology letters*, 2018; 16(5): 6589–6597.
55. Moehler MH, Stein A, Trojan J, Marquardt JU, et al. Regorafenib with TAS-102 (REGOTAS) in metastatic colorectal cancer patients who progressed after at least two standard therapies: Efficacy and safety results of a multicenter phase I study (REMETY). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(4_suppl): 158–158.
56. Arnold D, Prager GW, Quntela A, Stein A, et al. Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol*, Apr 1 2018; 29(4): 835–856.
57. Nakamura M. MO3–12–5 – Phase II Study of Cetuximab Rechallenge in Patients with RAS Wild-Type metastatic Colorectal Cancer: E-Rechallenge Trial. *Annals of Oncology* 2019; 30: vi116.
58. Rossini D, Cremolini C, Re MD, Lonardi S, et al. Abstract CT088: Efficacy of anti-EGFR rechallenge in RAS and BRAF wt metastatic colorectal cancer: Clinical and translational results of the phase II CRICKET study by GONO. *Cancer Research* 2018; 78(13 Supplement): CT088–CT088.
59. Mauri G, Pizzutillo EG, Amatu A, Bencardino K, et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies. *Cancer Treat Rev*, Feb 2019; 73: 41–53.
60. Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, Schellens JHM, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer discovery*, Apr 2018; 8(4): 428–443.
61. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, et al. BEACON CRC: a randomized, 3-Arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs. choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*; Jul 2019; 30 Suppl 4, iv154.
62. Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, Parekh H, et al. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. *J Natl Cancer Inst*, Nov 1 2019; 111(11): 1131–1141.
63. Galon J, Lanzi A. Immunoscore and its introduction in clinical practice. *Q J Nucl Med Mol Imaging*; Feb 27 2020.
64. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, Jul 28 2017; 357(6349): 409–413.
65. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, Jun 25 2015; 372(26): 2509–2520.
66. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. Jan 1 2020; 38(1): 11–19.
67. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, Mar 10 2018; 36(8): 773–779.
68. Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *Journal of hematology & oncology*, 2018; 11(1): 78–78.
69. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, et al. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Cancer discovery*, 2017; 7(9): 963–972.
70. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz HI, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2018; 29(5): 1108–1119.
71. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*, 2015; 6(11): 8491–8524.
72. Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, et al. Cyoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Current problems in surgery*, 2018; 55(9): 330–379.