

Terapie metastatického kolorektálního karcinomu v roce 2020

Lenka Ostřížková

Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Kolorektální karcinom je významným zdravotním problémem nejen v České republice. Asi u 25 % jsou diagnostikovány vzdálené metastázy synchronně s primárním nádorem kolon nebo rekta. Asi u poloviny nemocných se objeví metastázy metachronně. Nejlepší prognózu na dlouhodobé přežití ve IV. klinickém stadiu mají pacienti, u kterých je možná chirurgická léčba metastáz. Bohužel u velké většiny je cílem léčby metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) zpomalení nemoci, prodloužení přežití s dobrou kvalitou života. Mezioborová spolupráce a individuální přístup s ohledem na prediktivní a prognostické markery jsou základem moderní terapie mCRC v roce 2020.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, prediktivní a prognostické markery, mezioborový přístup.

Treatment of metastatic colorectal cancer in the year 2020

Colorectal cancer is a major public health problem not only in the Czech Republic. In approximately 25 % of cases, distant metastases are diagnosed synchronously with a primary tumour of the colon or rectum. In about half of the patients, metastases occur metachronously. Patients in whom surgical treatment of metastases is feasible have the best prognosis for long-term survival in clinical stage IV. Unfortunately, in the large majority, the goal of treatment of metastatic colorectal cancer is to slow down disease progression and prolong survival with a good quality of life. Interdisciplinary cooperation and individual approach with respect to predictive and prognostic markers are the mainstay of modern treatment for colorectal cancer in the year 2020.

Key words: colorectal cancer, predictive and prognostic markers, interdisciplinary approach.

Kolorektální karcinom je jedním z nejčastějších onemocnění ve vyspělých zemích světa včetně České republiky. I když v posledních letech incidence mírně klesá, je ročně diagnostikováno v České republice kolem 8000 nových případů. Významně vzrůstá incidence v nižších věkových skupinách pod 50 let, a to především u nádorů rekta. Navíc je více jak 50 % nových pacientů s kolorektálním karcinomem diagnostikováno v pokročilém stadiu onemocnění (stadium III a vyšší), což významně zhoršuje jejich prognózu (1). Asi 20 % všech kolorektálních karcinomů je familiárních. Nejméně 5–10 % se vyvine v rámci autozomálně dominantních syndromů nádorové predispozice, familiární adenomatózní polypózy (FAP) a hereditárního non-polypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC) neboli Lynchova syndromu (2).

Nejčastěji se vyskytují metastázy v játrech, na peritoneu a v lymfatických uzlinách. Méně často v plicích, mozku a kostech. Léčebné možnosti metastatického onemocnění se v posledních letech výrazně rozšířily. Metastatické postižení jater je ve většině jiných malignit (bronchogenní karcinom, nádory prsu) znakem vysoce pokročilého onemocnění. U pacientů s kolorektálním karcinomem, kteří mají jaterní metastázy, lze až v 15–20 % provést lokální ošetření. Nejúčinnější léčbou je chirurgické odstranění, radikální resekce, která výrazně prodlužuje pětileté přežití až u 40–60 % nemocných a u některých může vést k trvalému vyléčení (3). Nemocní profitují i z lokálně ablativních metod ošetření metastáz – radiofrekvenční ablací či cílenou radioterapií (4, 5). Před zahájením léčby je nutný pečlivý

staging: stanovit rozsah primárního nádoru, lokalizaci a rozsah metastatického postižení, hladinu nádorových markerů. Stejně tak je i důležité posouzení celkového biologického stavu nemocného s ohledem na jeho komorbiditidy a funkční zdatnost orgánů. Neméně důležitá je molekulární charakteristika každého jednotlivého nádoru, vyšetření biomarkerů, které jsou jak prediktivní, slouží k predikci odpovědi na cílenou léčbu (mutace v genu RAS, mutace v genu B RAS, mikrosatelitní instabilita (MSI)) a mají také prognostický význam, mutace genu B RAF je spojena s horší prognózou nemocných.

Strategie léčby každého pacienta s metastatickým kolorektálním karcinomem by měla být stanovena individuálně v závislosti na stavu a rozsahu onemocnění cestou meziobo-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lenka Ostřížková, Ostrizkova.Lenka@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(6): 258–261

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2020

INZERCE

rových indikačních komisí (6). Před zahájením léčby je vhodné rozdělit nemocné do tří skupin. S primárně resekabilním onemocněním, potencionálně resekabilním onemocněním a neresekabilním postižením (7). Kurativní resekci metastáz je možné zvažovat ihned po jejich zjištění (primárně resekabilní). Jedná se nejčastěji o solitární metastatické postižení. Dle lokalizace metastáz a primárního tumoru je možné provést simultánní resekční výkon, resekci primárního tumoru a metastáz v jedné době. Nebo odložený výkon: resekce primárního tumoru v první době a ve druhé době resekce metastáz. Rozhodnutí o synchronní operaci je v kompetenci multiborového týmu. Obecným doporučením je primární operace u nádorů pravé poloviny tračníku s hepatektomií nepřesahující limity velké jaterní resekce (tři segmenty) (8, 9).

Nemocné s primárně neresekabilním onemocněním je možné opět rozdělit na dvě skupiny. Pacienti s potencionálně resekabilním postižením, kteří nebyli indikováni k primární resekci buď z důvodu vícečetných ložisek, výraznou elevaci nádorových markerů nebo při velkém operačním riziku spojeným s lokalizací. U těchto nemocných je indikována systémová terapie s neoadjuvantním záměrem. Poslední skupinou jsou nemocní s mnohočetným metastatickým postižením, nejčastěji postižujícím více orgánů, kde lokální ošetření metastáz není možné. Zde je jediným možným postupem systémová terapie. U těchto nemocných je cílem zpomalení nemoci se zachováním dobré kvality života (7).

Základem systémové terapie metastatického kolorektálního karcinomu je i v roce 2020 chemoterapie. Jednak dvojkombinace (dublety-5 fluorouracil/leucovorin s irinotecanem nebo oxaliplatinou) nebo trojkombinace (triplety – 5fluorouracil/leucovorin, irinotecan a oxaliplatinou). Prognózu nemocných výrazně zlepšila cílená terapie a její přesnější indikace podle molekulárních prediktivních markerů. Jejich vyšetření je před zahájením terapie na pravo nezbytné.

Základním biomarkerem pro metastazující kolorektální karcinom je mutační stav onkogenu RAS, který má negativní prediktivní význam pro účinnost inhibitorů receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) cetuximabu nebo panitumumabu. Mutace onkogenu RAS se vyskytuje asi u 50 % nemocných. U těchto nemocných se využívá cílená léčba založená

na inhibici angiogeneze (bevacizumab, aflibercept) (10). Mutace v genu B RAF se vyskytuje v 8–12 % a u nemocných jsou častější peritoneální metastázy a metastázy ve vzdálených lymfatických uzlinách. Mutace v onkogenu B RAF je negativní prognostický faktor. Dalším prognostickým markerem je mikrosatelitová nestabilita. Mikrosatelitovou nestabilitu způsobuje defekt v genech pro opravu chybného párování (mismatch repair, MMR) bázi DNA. Defekt MMR se manifestuje vysokou mírou nestability mikrosatelitů v DNA. Je přítomna u sporadických kolorektálních karcinomů v 15 %, u metastazujícího kolorektálního karcinomu v 5 %. U nemocných s Lynchovým syndromem se mikrosatelitová instabilita vyskytuje v 90 %. Metastatické nádory s MSI-H jsou nádory s vysokou mutační náloží. Jsou rezistentní na chemoterapii a cílenou léčbu. Velmi dobře reagují na léčbu check point inhibitory (11, 12). Randomizovaná studie III. fáze Keynote 117, jejíž výsledky byly publikovány na letošní ASCO konferenci, prokázala prodloužení doby do progresu i celkové přežití nemocných MSI-H léčených v první linii pembrolizumabem, oproti skupině léčené standardní kombinací Folfox či Folfiri s bevacizumabem či cetuximabem. Sledování po dobu 24 měsíců prokázalo prodloužení doby do progresu (PFS) u 48,3 % nemocných léčených pembrolizumabem, oproti 18,6 % nemocných léčených standardní chemoterapií a cílenou léčbou (13).

Velmi silným prognostickým i prediktivním markerem je lokalizace primárního tumoru. Dalším významným faktorem je stranová lokalizace primárního nádoru. Pravostranně lokalizované karcinomy se liší jednak klinickou symptomatologií, mikrobiomem, odpovědí na systémovou léčbu a také celkovou dobou přežití. Jedním z důvodů je molekulární charakteristika, v pravé části tračníku je častěji dekována mikrosatelitní instabilita a mutace v genech RAS a B RAF. Subanalýzy velkých randomizovaných studií CALGB 80405, FIRE 3, PEAK prokázaly horší odpověď na léčbu a horší prognózu nádorů v pravé části tračníku (14).

U pacientů s primárně resekabilním metastatickým onemocněním je preferována chirurgická léčba. V případech, že jsou metastázy dobře resekabilní, ale jsou přítomny více jak dva nepříznivé prognostické faktory (elevace TM – CEA, primární tumor stadia T4, N+, více než 4 jaterní metastázy, průměr největší metastázy

vyšší než 50 mm) je vhodné podání perioperační terapie po dobu 3 měsíců, preferovány jsou jak samotné chemoterapeutické režimy FOLFOX nebo CAPOX, tak i jejich kombinace s cílenou léčbou dle prediktivních markerů. Strategie léčby je vedena cestou mezioborového týmu, kde by měl být nemocný opakovaně prezentován (15).

V případech oligo metastatického postižení je nutné vždy zvažovat, zda po regresi onemocnění při systémové terapii nelze dosáhnout resekability. Nemocného je opět nutné prezentovat na mezioborovém týmu a volit maximálně účinný režim léčby s přešetřením po dvou až čtyřech měsících. Cílem indukční systémové léčby je zmenšení nádorového ložiska zejména ve vztahu k cévním strukturám a umožnění tak R0 resekce. Konverzní (indukční léčba metastáz primárně neřešitelných chirurgickou resekci vede u 10–30 % nemocných k objektivní léčebné odpovědi, která umožní následnou radikální (R0) resekci (16). Maximálně účinnou indukční léčbu je třeba volit individuálně s ohledem na prediktivní markery, výsledky klinických studií a také s ohledem na celkový stav nemocného a jeho komorbiditu. Nejčastěji používanou kombinační léčbou jsou dublety na bázi oxaliplatiny a 5 fluorouracilu FOLFOX/XELOX nebo na bázi irinotekanu a 5 fluorouracilu Folfiri (17). U nemocných s horšími prognostickými markery (B RAF mutace, lokalizace v pravé části kolon, větší rozsah postižení) je možno do indukční léčby zařadit triplet, kombinace oxaliplatiny, 5 fluorouracil a irinotecanu. Cílená terapie má aditivní efekt s chemoterapií. Volba biologické (cílené léčby) vychází z mutačního stavu RAS a BRAF. V případech RAS mutace jsou inhibitory antiEGFR neúčinné a volíme kombinaci bevacizumab + dublet (18). B RAF mutace, prognosticky velmi špatná skupina, ve studii TRIBE byla prokázána vyšší účinnost léčby při zařazení tripletu a bevacizumabu (19). U nemocných RAS wild type analýza studií PRIME, CELIM, OPUS prokázala významný efekt při kombinaci chemoterapie + antiEGR inhibitorů. Resekabilita v těchto skupinách primárně neresekabilních pacientů dosahovala 15–55 % (20). U RAS wild type pacientů je možná jak terapie antiVEGFR (bevacizumab) tak i inhibitory EGFR (panitumumab, cetuximab) (21, 22). Volbu ovlivňuje další významný prediktivní faktor a to je stranová lokalizace. Retrospektivní analýza účinnosti biologické léčby v závislosti na lokalizaci tumoru ve studiích CALGB 80405,

FIRE 3, PEAK a PRIME ukázala významné rozdíly v terapeutické odpovědi. U karcinomů pravého tračníku (caecum až slezinné ohbí) zde dosahovala vyšší účinnosti anti-VEGFR léčba, oproti levému tračníku, kdy byla účinnost antiEGFR léčby významně vyšší (20, 21, 22). U nemocných s lokalizací primárního tumoru v levém tračníku, RAS wild type je první volbou dublet a inhibitor EGFR. Studie PLANET prokázala zvýšení četnosti konverzí u primárně neresekabilního metastatického postižení jaterní, při podávané kombinaci panitumumab s chemoterapií FOLFOX nebo Folfiri (23, 24). Stejně tak i randomizovaná studie VOLFI potvrdila, že přidání panitumumabu k tripletu vedlo k signifikantně vyšší četnosti odpovědí (24, 25). Důležitý je nejen výběr nejúčinnějšího režimu, ale i načasování a délka terapie vzhledem k možné toxicitě. K hodnocení efektu konverzní léčby využíváme standardního hodnocení, objektivní odpověď, dle RECIST kritérií. Ale důležitá je především hloubka dosažené odpovědi (deepness of response-DoR) a časná regrese nádoru (early tumor shrinkage-ETS), kdy je hloubka dosažené odpovědi definována jako relativní změna sumární velikosti nádorového postižení ve srovnání se sumární velikostí před zahájením léčby. Velikost postižení a jeho změna se hodnotí radiograficky. Zmenšení rozsahu měřitelného metastatického postižení v průběhu prvních 6–8 týdnů léčby minimálně o 20 % při léčbě 1. linie a o 10 % při léčbě 2. linie bylo v klinických studiích u mCRC definováno jako časná nádorová regrese (ETS). Časná regrese nádorového postižení svědčí nejen o citlivosti nádoru vůči podávané léčbě, ale též o rychlosti nástupu účinku léčiva. Subanalýzy již dříve zmiňovaných klinických studií PEAK, FIRE 3 CALGB

80405 naznačují, že DoR a ETS jsou významným faktorem, který ovlivňuje výsledné procento úspěšnosti nejen konverzní terapie, ale i celkového přežití nemocných (26, 27, 28).

U nemocných s neresekabilním onemocněním je třeba individuálně stanovit terapeutický cíl a strategii léčby i s ohledem na její kontinuitu. Při plánování léčby je nutné vždy brát v úvahu jednak charakteristiky vlastního nádoru hlavně jeho rozsah, lokalizaci, molekulární charakteristiku, symptomy onemocnění. Dále je třeba brát do úvahy stav nemocného, jeho komorbiditu, a také socioekonomické faktory. Stejně tak charakter léčby s ohledem na její způsob podání, toxicitu, časovou náročnost a preference nemocného. Cílem je prodloužení přežití s dobrou kvalitou života. Algoritmus systémové léčby se řídí doporučenými standardy. Do první line u nemocných bez mutace v genu RAS, s nádorem v levé části tračníku, je nejvhodnějším režimem dublet na bázi oxaliplatinu či irinotecanu v kombinaci antiEGFR terapií, preparáty panitumumab, cetuximab (studie FIRE 3, PEAK, PRIME). (U nemocných v celkově dobrém stavu je možná kombinace antiEGFR a triplet (studie Volfi)). Nemocní s lokalizací tumoru v pravém kolon více profitují s antiVEGFR (bevacizumab) terapie s dubletem či tripletem (studie CALGB 80405, TRIBE) (18). U nemocných s mutací v genu RAS je podání antiEGFR léčby bez efektu, proto je jediná možná kombinace antiVEGFR terapie s dubletem či tripletem bez ohledu na lokalizaci primárního tumoru.

Ve druhé linii léčby se po progresi mění režim chemoterapie. Bevacizumab lze ponechat po první progresi ve druhé linii léčby studie TML (ML 18147) (28) nebo bevacizumab nasaďit, pokud nebyl do léčby doposud zaveden.

Aflibercept (antiVEGFR) lze podat v kombinaci s FOLFIRI u nemocných předléčených režimem s oxaliplatinou (studie Velour) (29). Inhibitory EGFR je možné podat s Folfiri ve druhé linii, pokud nebyly použity v první linii. V případě progresu na jednom inhibitoru EGFR není indikováno podání druhého.

Zcela novou možností léčby u nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem s mutací B RAF V600E ve druhé a třetí linii je kombinace encorafenib (BRAF inhibitor) + cetuximab (anti EGFR) ± binimetinid (MEK inhibitor) Randomizovaná studie III. fáze BEACON signifikantně prokázala prodloužení doby do progresu a celkové doby přežití ve prospěch encorafenibu s cetuximabem ± binimetinib proti cetuximabu + Folfiri ve druhé a vyšší linii (30).

Standardně je do třetí a vyšší linie léčby možné podat jednak perorální multikinázový inhibitor regorafenib (Stivarga, studie CORRECT) nebo trifluridin/tipiracil (Lonsurf, studie RECURSE). Oba preparáty mohou prodloužit přežití nemocných. U regorafenibu je nevýhodou vyšší toxicita (31, 32).

Podat správnou léčbu správnému pacientovi je cílem onkologické terapie v 21. století. Podání léčby nesprávně vybranému nemocnému může vést ke zbytečným nežádoucím účinkům bez léčebné odpovědi. Důležitý je individuální přístup podle léčebného cíle s výběrem terapie na podkladě molekulární predikce. Předpokladem pro volbu správného komplexního přístupu pro každé stadium onemocnění je mezioborový přístup s respektováním individuality každého nemocného. Kombinace léčebných modalit vede k prodloužení období bez recidivy onemocnění a dlouhodobé kontrole nádorové nemoci.

LITERATURA

1. Zdravotnictví ČR: Nová data Národního onkologického registru ČR (NOR) za rok 2017 NZIS Report č. R/1 (09/2017) dostupné z www.uzis.cz/system/fi les/NZIS_REPORT_c_R01_09_16_NOR_0.pdf.
2. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919–32.
3. Tsai MS, Su YH, Ho MC, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 786–794.
4. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut Liver* 2013; 7(1): 1–6. doi: 10.5009/gnl.2013.7.1.1.
5. Oshowo A, Gillams A, Harrison E et al. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90(10): 1240–1243. doi: 10.1002/bjs.4264.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metasta-

- tic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(8): 1386–1422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
7. Lykoudis PM, O'Reilly, Nastos K, et al. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014; 101: 605–612.
8. Broquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classis, combined or revesed strategy? *J Am Coll Surg* 2010; 210: 934–941.
9. Khattak MA, Martin H, Davidson A, et al. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14 (2): 81–90. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12. 011.
10. Tran B, Kopetz S, tie J, et al. Impact of B RAF mutation and microsatellite instability on metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 4623–4632.
11. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Evaluation of microsatellite instability assesment by using targeted next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer med*. 2018; 7: 746–756.
12. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value 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*. 2017; 28: 1713–1729.
13. Andre T, Shiu KK, Won Kim T, Vittrup Jensen B, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *Journal of Clinical Oncology* (IF 32.956) Pub Date: 2020–06–01, DOI: 10.1200/jco.2020.38.18_suppl.lba4.

Další literatura u autorky
a na www.onkologiecs.cz