



Epidemiologie

Zhoubný novotvar tlustého střeva a konečníku (dg. C18–C20) je jednou z nečastějších onkologických diagnóz v ČR. V roce 2016 bylo hlášeno 7 610 ZN kolorekta (mírný absolutní pokles oproti předchozímu roku). U obou pohlaví je ZN kolorekta, po vyloučení „jiného zhoubného novotvaru kůže“ (dg. C44), druhou nejčastější onkologickou diagnózou po karcinomu prostaty u mužů a po karcinomu prsu u žen (1). V 57 % případů u mužů a 67 % u žen je novotvar lokalizován v tlustém střevě (dg. C18). V ČR je u téměř 50 % pacientů CRC (kolorektální karcinom) diagnostikován v klinickém stadiu III nebo vyšším. Přibližně 20 % pacientů má metastatické onemocnění v době primární diagnózy.

Význam angiogeneze v nádorovém růstu a metastazování

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) má významnou úlohu v regulaci fyziologické a patologické angiogeneze (2). VEGF patří mezi klíčové molekuly pro podporu angiogeneze prostřednictvím aktivace VEGFR (receptoru VEGF). VEGF je homodimerní glykoprotein, který působí prostřednictvím endoteliálních specifických receptorových tyrosinkináz, VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Kromě VEGF-A obsahuje rodina proteinů VEGF v současné době dalších pět známých členů – PlGF (placentární růstový faktor), VEGF – B, VEGF-C, VEGF-D a Orf. VEGFR-2 je hlavní receptor VEGF přenášející signál pro angiogenezi a mitogenezi endotelových buněk.

Inhibice angiogeneze se stala prvním a základním kamenem na poli cílené léčby metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC)(3). Z pohledu molekulární onkologie zatím nejsou jasně definovány prediktivní molekulární markery, které by mohly být stanoveny před zahájením léčby a vymezily by tak skupinu pacientů, která bude mít z léčby prospěch.

V současné době jsou pro léčbu mCRC k dispozici čtyři antiangiogenní preparáty – bevacizumab, aflibercept, ramucirumab a regorafenib.

Bevacizumab je selektivní blokátor VEGF-A, který má vysokou vazbu na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. **Aflibercept** – fúzní protein VEGF-trap má kromě vazby na VEGF-A i silnou vazbu na VEGF-B a PlGF (placentární růstový faktor). **Ramucirumab** (antiVEGFR-2) je monoklonální protilátka s velmi silnou afinitou a tím i blokáci VEGFR-2, naopak VEGFR-1 jím není nijak ovlivěn a blokován. Malá molekula typu tyrosinkinázového inhibitoru, **regorafenib**, blokuje intracelulární tyrosinkinázové domény všech tří receptorů VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3.

Léčba 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu

V léčbě 1. linie mCRC je standardně užívána paliativní chemoterapie – FOLFOX/CAPOX/ FOLFIRI/FOLFOXIRI – která je základem léčby (4–8). Zásadním faktorem pro rozhodnutí o typu užití cílené léčby je znalost RAS mutačního stavu. V případě cílené léčby mCRC se do kombinace k chemoterapii na bázi oxaliplatinu či irinotecanu používají v 1. linii léčby inhibitor VEGF nebo inhibitory epidermálního růstového faktoru (EGFR). Podmínkou indikace léčby inhibitorem EGFR je vyloučení mutace RAS. U pacientů s primárně nereskabilním či potenciálně resekabilním metastatickým onemocněním je pro výběr optimální léčby kromě molekulárně biologických prediktorů (stav RAS, BRAF) zohledněna i primární lokalizace nádoru. Toto doporučení vychází z retrospektivních analýz studií CRYSTAL, FIRE-3, CALBG 80405, PRIME a PEAK (9, 10). Z této analýzy vyplývá, že levostranné primární nádory mají obecně lepší odpověď na chemoterapii v kombinaci s cílenou léčbou než nádory pravostranné. Účinnost léčby u levostranných nádorů dosahovala následujících hodnot: míra léčebných odpovědí (RR) 68–72 % vs. 42–52 %, medián