

Testovanie a možnosti liečby pridané do NCCN smerníc kolorektálneho karcinómu 2019

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(3):213-214

Zhubné nádory hrubého čreva a konečníka (CRC) patria svojou početnosťou medzi najzávažnejšie druhy onkologických ochorení. V roku 2012 sa celosvetovo odhadoval počet novodiagnostikovaných ochorení na 746 000 prípadov u mužov a 614 000 u žien, čo predstavovalo spolu približne 9,7 % z celkového počtu 14 068 000 odhadovaných prípadov zhubných nádorov spolu u oboch pohlaví. Karcinómy hrubého čreva a konečníka sa tak dostali na tretie miesto vo výskyte všetkých zhubných nádorov u mužov (za karcinómom pľúc a prostaty, s výnimkou nemelanómových nádorov kože), a dokonca na druhé miesto u žien (po nádoroch prsníka, s výnimkou nemelanómových nádorov kože). Celosvetovo mortalita sa v roku 2012 odhadovala na 374 000 prípadov u mužov a 320 000 u žien, čo je spolu približne 8,5 % zo všetkých úmrtí na onkologické ochorenia. Globálne sa najvyššie hodnoty incidencie odhadujú v niektorých krajinách Európy, v Austrálii, na Novom Zélande a v Severnej Amerike (1). Na Slovensku bolo v roku 2009 diagnostikovaných 3 846 nových prípadov a v roku 2013 na toto ochorenie zomrelo 2 078 ľudí. U slovenských žien je druhou najčastejšou malignitou (na prvom mieste je rakovina prsníkov). U mužov na Slovensku je na 3. mieste po rakovine prostaty a rakovine pľúc (2). Je badateľný stúpajúci trend incidencie a posun do nižších vekových skupín. V súčasnosti má incidenciu nádorov kolorekta stúpajúci trend aj v krajinách západnej Ázie (Kuvajt a Izrael) a vo východnej Európe (Slovenská republika, Maďarsko, Česká republika). V kontraste s narastajúcou incidenciou sa v mnohých vyspelých krajinách pozoruje pokles mortality, pravdepodobne aj vďaka zavedenému skríningu ochorenia, redukcii prevalencie známych rizikových faktorov a zlepšeným možnostiam liečby. Väčšina pacientov je diagnostikovaná vo včasnom

štádiu (štádium I až III) a uvedení pacienti sú vhodní na kuratívnu liečbu. Avšak 25 % novodiagnostikovaných prípadov CRC je už metastatických. V zostávajúcich prípadoch dochádza približne v 50 % v priebehu času k vzniku metastatickej formy ochorenia. Témou výročnej konferencie NCCN v roku 2019 bolo rozšírenie testovania biomarkerov cielenej liečby a prehľad nových odporúčaní terapie rakoviny hrubého čreva a konečníka (CRC), pretože metastatický CRC má stále 5-ročnú mieru prežitia len 11 %.

Klinická genetika definuje metastatický CRC na štyri konsenzuálne podtypy, známe ako CMS1, CMS2, CMS3 a CMS4 s rôznymi dĺžkami celkového prežitia (OS) (3, 4). Zatiaľ čo existuje 13 liekov schválených FDA pre CRC, až donedávna boli iba 4 definované na základe biomarkerov. Aktualizácia 2019 pridáva liečbu targetovanú na ciele BRAF, MEK a NTRK. Náklady na kombinovanú terapiu sú hnacou silou hľadania efektívnejších biomarkerov. V roku 2013 kombinovaná terapia v dĺžke trvania 24 až 30 mesiacov metastatickej formy CRC presiahla 300 000 USD. OS sa zároveň postupne zvyšoval. Ukazuje sa, že vyššie výdavky na lepšie dizajnované štúdie v oblasti biomarkerov dávajú väčší zmysel ako výdavky na terapie, ktoré nemusia fungovať alebo by mohli byť pre pacienta dokonca škodlivé.

Kľúčové aktualizácie na rok 2019

mFOLFOXIRI + EGFR

Na základe fázy II štúdie VOLFI 3 bola pridaná ďalšia možnosť pre neresekabilný stupeň IV mCRC: mFOLFOXIRI plus EGFR inhibitor panitumumab pre KRAS/NRAS/BRAF divoký typ a ľavostranný nádor. V štúdiu VOLFI bolo 96 pacientov s metastatickým CRC s RAS divokého typu randomizovaných v pome-

re 2 : 1 k mFOLFOXIRI plus panitumumab (n = 63) alebo samotný mFOLFOXIRI (n = 33). Celková miera odpovede (ORR) s pridaním panitumumabu bola 85,7 % v porovnaní s 54,5 % s mFOLFOXIRI samotným (5).

MSI/MMR

Hoci mikrosatelitová nestabilita (MSI) a mismatch repair (MMR) nie je zvyčajne dedičná, nevylučuje to Lynchov syndróm, ktorý sa pozoruje v prípade 1 % karcinómov s BRAF V600E.

Najnovšie smernice zahŕňajú aj ďalšie vysvetlenie imunohistochemického testovania MMR pre štyri gény, o ktorých je známe, že sú mutované v Lynchovom syndróme: MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 (3).

Imunoterapia

Nové možnosti prvej línie imunoterapie uvedené v usmerneniach NCCN pre pokročilý alebo metastatický CRC sú nivolumab alebo pembrolizumab alebo kombinácia nivolumabu a ipilimumabu iba v dMMR a v MSI-H. Tieto odporúčania sú kategórie 2B a sú určené pre pacientov, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na cytotoxické kombinované režimy. Tie isté možnosti imunoterapie sú tiež uvedené v usmerneniach ako odporúčania v druhej a tretej línii pre pacientov s dMMR/MSI-H (3).

Cielenie na NTRK

Larotrekintib je teraz alternatívou liečby druhej línie u pacientov s metastatickým CRC, ktorý je pozitívny na fúziu NTRK génu na základe údajov z roku 2018 uverejnených v New England Journal of Medicine. V novembri 2018 larotrekintib získal FDA schválenie na liečbu dospelých a pediatrických pacientov so solidnými nádormi, ktoré majú NTRK (neurotrophic tyrosine kinase) génovú fúziu bez známej mutácie získanej rezistencie, sú metastatické alebo ak je pravdepodobné,

že chirurgická resekcia bude mať za následok závažnú chorobnosť alebo nebude mať uspokojivú alternatívnu liečbu alebo ktoré progredovali po liečbe. Pilotná štúdia zahŕňala štyroch pacientov s CRC, z ktorých jeden dosiahol objektívnu odpoveď (6).

Zacielenie na BRAF a MEK

Kombinované terapie pridané k usmerneniam ako možnosti druhej línie sú:

1. dabrafenib plus trametinib plus cetuximab alebo panitumumab,
2. encorafenib plus binimetinib plus cetuximab alebo panitumumab.

Režim encorafenibu/binimetinibu a inhibítora EGFR je podporený zisteniami z fázy úvodnej fázy štúdie BEACON fázy III. U 30 pacientov s metastatickým CRC s mutovaným BRAF V600E bola

stredná hodnota prežívania bez progresie s encorafenibom/binimetinibom plus cetuximabom 8,0 mesiacov a stredný OS bol 15,3 mesiaca s mediánom trvania sledovania 18,2 mesiaca. Dosiahla sa 48 % odpoveď, pričom traja pacienti dosiahli kompletnú odpoveď (7). Záverom je potrebné konštatovať, že stále existuje neuspokojená potreba nových testov a terapií na rozšírenie momentálne dostupných stratégií systémovej terapie kolorektálneho karcinómu.

Literatúra

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
2. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2009 www.nczisk.sk/Documents/publikacie/.../incidencia_zhubnych_nadorov_2009.pdf
3. Messersmith WA. NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer Presented at: 2019 NCCN Annual Conference; March 21-23, 2019; Orlando, FL.

4. Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, et al. Impact of consensus molecular subtyping (CMS) on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):3511.

5. Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Tannapfel A, et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *J Clin Oncol*. 2018;36(15 suppl):3509.

6. Drilon A, Lactsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of lacosctretinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378:731-739.

7. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Updated results of the BEACON CRC safety lead-in: Encorafenib (ENCO) + binimetinib (BINI) + cetuximab (CETUX) for BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). Presented at: 2019 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-19; San Francisco, CA. Abstract 688.

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

