

Nová doporučení ESMO pro klinickou praxi u metastatického kolorektálního karcinomu – komentář ke změnám v systémové léčbě

New ESMO guidelines for clinical practice in metastatic colorectal cancer – commentary on changes in systemic therapy

Kiss I., Tomášek J.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Komentář nově vydaných doporučení Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO) pro diagnostiku a léčbu metastatického kolorektálního karcinomu (metastatic colorectal cancer – mCRC). Po 6 letech byly aktualizovány jednotlivé kapitoly od molekulárního testování nádoru přes diagnostické a léčebné postupy po implementaci nově registrovaných léčivých přípravků. Autoři upozorňují na nejdůležitější změny v doporučených postupech. Povědomí o možných nových postupech mCRC je důležité pro stanovení strategie léčby pro konkrétní pacienty s mCRC. V tomto komentáři se věnujeme především postavení systémové léčby u neresekabilního onemocnění.

Klíčová slova

doporučení – metastatický kolorektální karcinom – léčba

Summary

Commentary on the newly released European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines for the diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). After 6 years, individual chapters have been updated, from molecular tumor testing to diagnostic and treatment procedures to the implementation of newly registered medicinal products. The authors highlight the most important changes in the guidelines. Awareness of possible new treatments for mCRC is important to determine the treatment strategy for patients with mCRC. In this commentary, we focus primarily on the status of systemic treatment in unresectable disease.

Key words

guidelines – metastatic colorectal cancer – treatment

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: tomasek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 11. 2023

Přijato/Accepted: 9. 11. 2023

doi: 10.48095/ccko2023473

Úvod

Kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) je třetím nejčastějším nádorovým onemocněním celosvětově s 1,1 milionem nových případů ročně, a je druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné onemocnění [1]. Dle dat Národního onkologického registru ČR byla v roce 2021 incidence tohoto onemocnění 67,67 nových případů na 100 000 osob (> 7 000 nových případů ročně), necelá polovina počtu nemocných na tento zhoubný nádor každoročně umírá [2]. V říjnu roku 2022 vyšla po 6 letech nová doporučení Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO) k léčbě mCRC [3]. Tento komentář se věnuje některým novým doporučením v systémové léčbě mCRC. V tomto textu je použito hodnocení úrovně důkazů (I–V) a míry doporučení (A–E) tak, jak je uvedeno v aktuálním doporučení ESMO.

Diagnostika, patologie a molekulární biologie

Nová doporučení zdůrazňují nutnost testování stavu mismatch repair (MMR) proteinů a onkogenů *KRAS*, exonů 2, 3 a 4 *NRAS* a mutace *BRAF* u všech pacientů v čase diagnózy mCRC. Testování genu *RAS* je nutné pro indikaci terapie monoklonálními protilátkami proti receptoru pro epiteliální růstový faktor (anti-EGFR) a může být provedeno buď z primárního nádoru, nebo metastázy. Stav mutace genu *BRAF* by měl být hodnocen současně s hodnocením genu *RAS*, pro prognostické posouzení a pro identifikaci pacientů vhodných pro podání kombinované cílené léčby cetuximabem s enkorafenibem. Průkaz deficiencie MMR / mikrosatelitové nestability (dMMR/MSI) u mCRC může pomoci v genetickém určení Lynchova syndromu, ale jde taky o molekulární marker predikující účinnost checkpoint inhibitorů v léčbě mCRC. Identifikace amplifikace HER2 pomocí imunohistochemie (IHC) nebo fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) je doporučeno u pacientů bez mutace *RAS* (*RAS-wt*) k detekci těch, kteří mohou mít prospěch z blokády HER2 v další linii léčby. Testování dalších biomarkerů vč. genů *ALK*, fúze *ROS* a mutace *PIK3CA* se nedoporučuje mimo kli-

nické studie. Ve vzácných případech, kdy je detekována fúze *NTRK*, je doporučena léčba pomocí larotrektrinibu nebo entrectinibu. Je doporučeno testování deficiencie DPD před zahájením chemoterapie (CHT) fluoropyrimidiny.

Léčba pokročilého a metastatického onemocnění – systémová léčba

Pro rozhodování o nejlepším léčebném postupu je vhodná diskuse v multidisciplinárním týmu se zohledněním i faktorů, které byly stanoveny v doporučení ESMO Consensus 2016 [4], jako je klinická prezentace (symptomy při diagnóze, lokalizace primárního tumoru), histologie a molekulární charakteristiky nádoru, stav pacienta (věk, výkonnostní stav (performance status – PS), komorbidity, socioekonomické faktory), cíl léčby a potenciální s léčbou související problémy (toxická, kvalita života atd.).

Předchozí ESMO klasifikace pacientů rozdělovala pacienty do čtyř skupin podle cílů léčby. Cíle léčby pro fit pacienty se liší podle různých scénářů. Kurativní cíl je dosahován chirurgickou léčbou v případě oligometastatického onemocnění, které je lokalizováno v játrech, plicích nebo solitárně v jiném orgánu. V případě iniciálně neresekovatelného onemocnění je cílem léčby dosažení léčebné odpovědi systémovou léčbou, což může následně umožnit radikální resekci původně neresekovatelného onemocnění. Pokud není vzhledem k rozsahu onemocnění radikální léčba chirurgicky ani regionálními metodami možná, je terapeutickým cílem zlepšení symptomů souvisejících s nádorem, oddálení progresu a prodloužení přežití při zachování kvality života. Transplantace jater je v současné době experimentální možností pro pacienty s metastázami omezenými na játra.

Léčba mCRC 1. linie

Aktuální doporučení v podstatě respektují běžnou onkologickou praxi v ČR (schéma 1). Je vyčleněna skupina pacientů s významnými komorbiditami, která není vhodná pro kurativní léčbu, u které se doporučuje fluoropyrimidin ± bevacizumab. Pro křehké nebo staré pacienty je doporučena léčba fluo-

ropyrimidin ± bevacizumab, pro *RAS-wt* pacienty CHT v kombinaci s anti-EGFR nebo anti-EGFR v monoterapii (monoterapie cetuximabem ani panitumumabem v 1. linii léčby mCRC nemá v ČR stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění). Skupina pacientů *RAS-wt*, *BRAF-wt* je nově kategorizována podle lokalizace primárního nádoru. U levostranných nádorů je doporučena dvojkombinace CHT s anti-EGFR léčbou. Tato léčba vede k prodloužení celkového přežití (overall survival – OS), přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) i léčebné odpovědi (response rate – RR). U pravostranných nádorů nevede podání cetuximabu ani panitumumabu k prodloužení OS ani PFS, byla prokázána vyšší RR. Proto je u pravostranných nádorů preferovanou léčbou dublet s bevacizumabem (doporučení II, B) nebo triplet CHT s bevacizumabem (doporučení I, B). Pouze v případě, že je cílem léčby dosažení větší regrese, lze u vybraných pacientů použít dublet CHT v kombinaci s anti-EGFR terapií (doporučení I, C). Typickým příkladem je konverzní léčba před resekcí jaterních metastáz. Aktuální doporučení potvrzují běžně používaná pravidla pro anti EGFR terapii: lze ji kombinovat s kontinuálními režimy FOLFOX nebo FOLFIRI, nevhodná je kombinace s bolusovými režimy s 5-fluorouracilem (např. FLOX) nebo s kapecitabinem. U pacientů s přítomností mutace *RAS* je doporučen dublet CHT ± bevacizumab či triplet ± bevacizumab (pro oba případy doporučení I, B). Další novinkou je klasifikace pacientů s přítomností mutace *BRAF*, kde je u levostranných nádorů doporučen dublet CHT ± bevacizumab (doporučení I, B) a u pravostranných nádorů dublet nebo triplet CHT ± bevacizumab (doporučení II, B). Triplet FOLFOXIRI se nedoporučuje u pacientů starších 75 let, s PS 2 nebo u pacientů s významnými komorbiditami. Žádný důkaz ve formě studie fáze III nepodporuje použití monoklonálních protilátek anti-EGFR v kombinaci s tripletou, jak je ukázáno ve studii TRIPLETE, a to navzdory počátečnímu přínosu v celkové odpovědi na léčbu v studii fáze II VOLFI [5]. Poslední novinkou ve schématu léčby 1. linie u mCRC v rámci nových ESMO doporučení je léčba pro skupinu pacientů s pro-

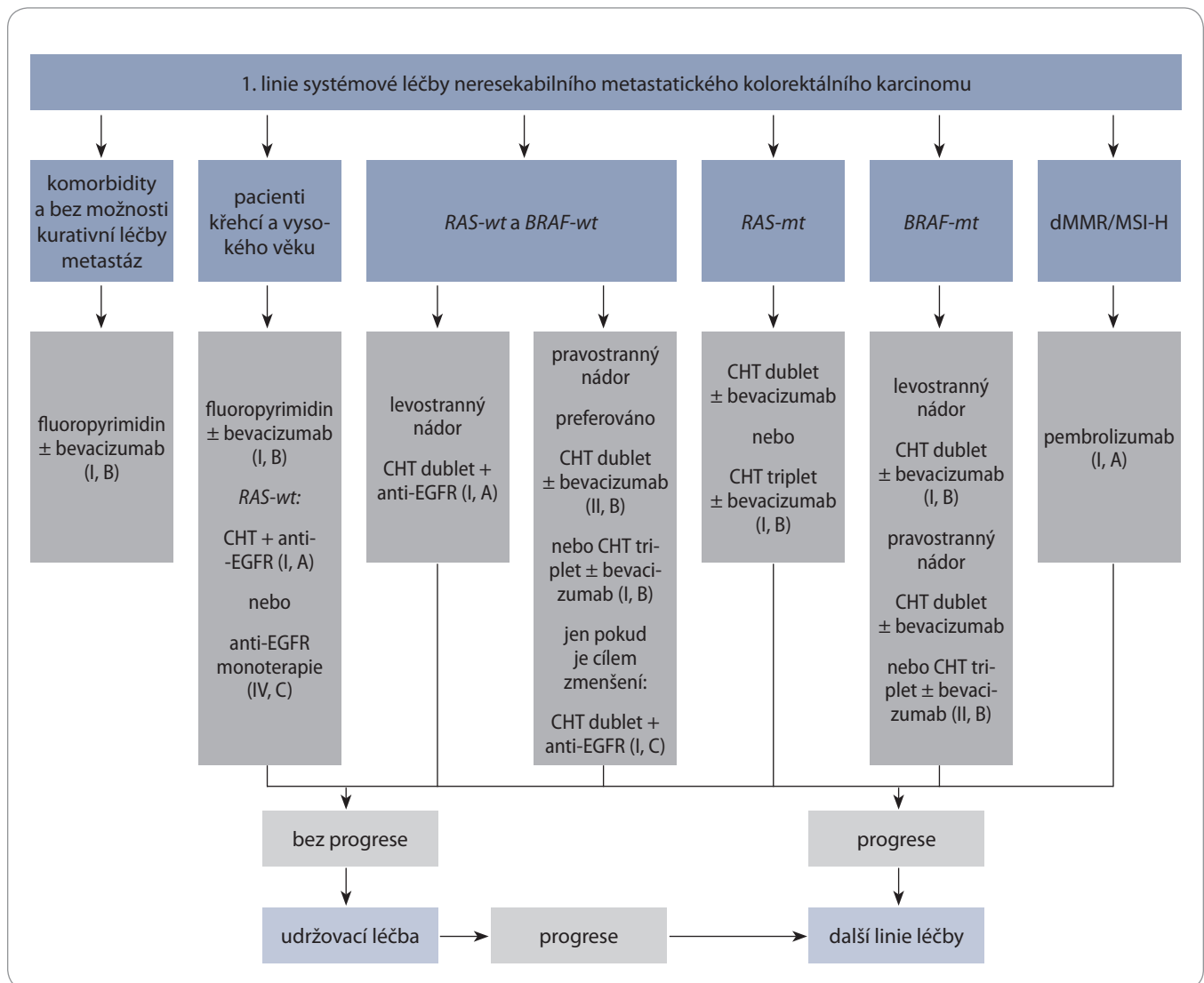


Schéma 1. První linie systémové léčby neresekabilního metastatického kolorektálního karcinomu. Adaptováno podle [3].

CHT – chemoterapie, d-MMR – deficece mismatch repair, EGFR – receptor pro epiteliální růstový faktor, MSI – mikrosatelitová nestabilita, mt – mutace, wt – wild type

kázaným dMMR/MSI-H, která v původním schématu nebyla přítomna vůbec. Pro tuto skupinu pacientů je doporučována léčba pomocí pembrolizumabu (doporučení I, A).

Udržovací léčba mCRC

Doporučení pro udržovací terapii také popisuje naši běžnou praxi. Jde o deeskalaci intenzity léčby, především vysazení oxaliplatinu, která vede k nižšímu výskytu vedlejších účinků a zlepšení kvality života s cílem kontroly onemocnění. Pokud je v 1. linii použit režim s oxaliplatinou a bevacizumabem, je doporučeno po > 4 měsících léčby (při výrazné

neuropatii dříve) vysadit oxaliplatinu a pokračovat fluoropyrimidinem s bevacizumabem (doporučení I, B). Použití monoterapie bevacizumabem vhodné není. Pokud byl použit režim s oxaliplatinou a anti-EGFR léčbou, je vhodnou udržovací terapií fluoropyrimidin s anti-EGFR. Režim FOLFIRI lze při dobré toleranci podávat do progrese. Po progresi na udržovací terapii se lze vrátit k původně účinnému režimu, pokud to klinický stav umožňuje (neurotoxicita, hematologická toxicita). Také vzhledem ke konceptu udržovací terapie a možnosti návratu k indukční terapii po progresi je číslování linií léčby problematické, lze

hovořit spíše o kontinuitě léčby. Z edukativních důvodů se aktuální doporučení ESMO číslování linií drží.

Léčba mCRC 2. linie

Opět platí osvědčená pravidla. Po progresi na oxaliplatině je do další linie vhodný režim s irinotekanem a naopak. Prakticky v každé situaci lze použít v 2. linii antiangiogenní léčbu. Bevacizumab je vhodný i po progresi, v kombinaci s FOLFIRI je možností aflibercept nebo ramucirumab (ramucirumab nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění). Nově je uvažován význam lokalizace primárního

nádoru i pro 2. linii. Pokud nebyla anti-EGFR terapie použita v 1. linii, je u pacientů RAS-wt s levostranným primárním nádorem doporučena anti-EGFR terapie v kombinaci s FOLFIRI nebo irinotekanem (doporučení II, C), u pravostřanných nádorů antiangiogenní léčba s CHT (doporučení II, B). Důraz je kladen na pacienty s mutací *BRAF V600E* mutací. Mutace *BRAF* je u pacientů s mCRC spojena se špatnou prognózou a dosavadní léčba prokázala u těchto pacientů pouze částečnou účinnost. Pro předléčené pacienty je optimální volbou kombinace enkorafenibu (perorální inhibitor *BRAF V600E*) s cetuximabem. V současné době probíhají studie k testování této kombinace v časných liniích metastatického onemocnění, například studie BREAKWATER. Opět, stejně jako v případě 1. linie, tak i v 2. linii léčby je nově definována podskupina pacientů s dMMR/MSI-H. V případě, že tito pacienti s MSI-H mCRC nebyli v 1. linii léčby pembrolizumabem, je ve 2. linii optimální volbou kombinace nivolumab s ipilimumabem. Je nutné zdůraznit, že pacientům s mCRC MSI-H moderní imunoterapie dramatickým způsobem zlepšuje vyhlídky na dlouhodobé přežití s normální kvalitou života. Pokud není kontraindikace, tak by měla být vždy podána v 1. nebo 2. linii léčby. Pokud byla u nádorů dMMR/MSI-H, *mt-BRAF V600E* použita imunoterapie v 1. linii, mohou tito pacienti po progresi profitovat z kombinace enkorafenib-cetuximab.

Léčba mCRC ≥ 3. linie

I v léčbě ≥ 3. linie nová doporučení léčebné schéma doplnila o nové možnosti cílené terapie. V případě amplifikace HER2 možno použít duální blokádu HER2 s kombinací trastuzumabu a inhibitoru tyrozin kinázy lapatinibu, především v případě *RAS-wt* (tato léčba nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění). Pokud doposud nebyla u nádorů *RAS-wt* použita anti-EGFR tera-

pie, lze ji použít v pozdní linii (panitumumab monoterapie nebo cetuximab s irinotekanem, cetuximab monoterapii). Trifluridin-tipiracil nebo regorafenib lze použít u pacientů předléčených oxaliplatinou, irinotekanem, fluoropyrimidiny a biologickou léčbou. Je zmíněno, že je nutné dodržovat lokální pravidla pro indikaci těchto léků. V ČR to znamená, že v pozdní linii léčby lze podat trifluridin-tipiracil nebo regorafenib. Pokud uvažujeme podání těchto léků sekvenčně, je nutný souhlas plátcem.

V listopadu 2023 byla provedena aktualizace doporučení. Nově je uvedena jako možnost pro 3. linii léčby kombinace trifluridin-tipiracil-bevacizumab. Tato kombinace signifikantně prodlužuje OS. Pro naši aktuální praxi je důležité, že tato kombinace má registraci EMA, je uvedena v SPC Lonsurfu (trifluridin-tipiracil), ale bevacizumab v této indikaci zatím nemá stanovenou úhradu z prostředků zdravotního pojištění [6].

Nově je v doporučeních ESMO zmíněna možnost rechallenge anti-EGFR léčbou u vybraných pacientů, u nichž iniciálně došlo k léčebné odpovědi a u nichž je zachován stav *RAS-wt* prokázaný tekutou biopsií. V ČR bylo v květnu 2022 vydáno společné stanovisko Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR, České onkologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP) a Společnosti českých patologů ČLS JEP pro prediktivní testování solidních nádorů. Podle této dohody je tekutá biopsie (vyšetření z krve) hrazena u nádorů, u kterých je indikace k prediktivnímu testování (nemalobuněčný karcinom plic, CRC, maligní melanom) ve dvou základních situacích: 1) při nemožnosti vyšetření z biotického materiálu při prvotním stanovení diagnózy a 2) u nemocných s recidivou/progresí nádoru při podezření na změnu mutačního stavu nádoru, která by mohla mít léčebné dopady. Zde závisí na rozhodnutí ošetřujícího onkologa, zda jako me-

todu první volby pro identifikaci provede novou biopsii nádoru nebo odběr tekuté biopsie. Na základě této dohody lze využít tekutou biopsii k ověření mutačního stavu před podáním anti-EGFR terapie v režimu rechallenge. Vzhledem k úhradovým pravidlům je nutné schválení úhrady rechallenge plátcem.

Závěr

Nová ESMO doporučení pro léčbu mCRC reflektují aktuální možnosti dostupné léčby mCRC v Evropské unii. Důraz je kladen především na důležitost molekulárního testování již při stanovení diagnózy, což pomůže jak v odhadu prognózy, tak při volbě optimálního plánu systémové léčby pro více linií. Právě na základě molekulárního testování lze identifikovat podskupiny pacientů, pro které máme nové účinné protinádorové léky. V běžné praxi je nutné brát v úvahu při plánování léčby úhradové podmínky jednotlivých protinádorových léků.

Dedikace

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
3. Cervantes A, Adam R, Roselló S et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(1): 10–32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(8): 1386–1422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
5. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S et al. Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/ BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the phase III TRIPLETE study by GONO. *J Clin Oncol* 2022; 40(25): 2878–2888. doi: 10.1200/JCO.22.00839.
6. Cervantes A, Adam R, Roselló S et al. Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced colorectal cancer from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. *Ann Oncol* 2023; 34(1): 10–32. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.129.