

Léčba metastatického kolorektálního karcinomu s mutací BRAF V600E

Jiří Tomášek

Masarykův onkologický ústav, Brno

Kolorektální karcinomy můžeme rozdělit podle jejich molekulárních charakteristik do několika podskupin. Malou podskupinu tvoří karcinomy s mutací BRAF. Dlouho je známý negativní prognostický význam této mutace u metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC), v posledních letech využíváme skutečnosti, že jde zároveň o silný prediktor účinnosti kombinované cílené léčby cetuximab + enkorafenib. V tomto textu se budeme věnovat léčbě pacientů s mCRC a mutací BRAF V600E.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, mutace BRAF, cetuximab, enkorafenib, imunoterapie.

Treatment of BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer

Colorectal cancers can be divided into several subgroups according to their molecular characteristics. A small subgroup comprises cancers with a BRAF mutation. The negative prognostic significance of this mutation in metastatic colorectal cancer (mCRC) has long been known; in recent years, we have made use of the fact that it is also a strong predictor of the efficacy of combined targeted therapy with cetuximab + encorafenib. The present paper deals with the treatment of patients with mCRC and BRAF V600E mutation.

Key words: colorectal cancer, BRAF mutation, cetuximab, encorafenib, immunotherapy.

Úvod

Vyšetření molekulárních charakteristik nádoru je důležité u všech pacientů s mCRC, u kterých je zvažována systémová protinádorová léčba. Jen tak je možno plánovat optimální léčbu pro konkrétního pacienta s výhledem na více linií. K základním biomarkerům patří mikrosatelitová instabilita (MSI), resp. stav MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni, mutační stav onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a mutační stav BRAF, ke zvážení je testování HER-2. Pacienti s deficiencí MMR/MSI-high jsou vhodní pro terapii moderní imunoterapií. Mutace onkogenů RAS jsou negativní prediktory pro použití cílené anti-EGFR léčby, kterou lze podat pouze v případě nemutovaného stavu (wild type). Vyšetření prediktivních parametrů provádějí referenční laboratoře na vyžádání onkologa. Je velmi vhodné žádat o vyšetření RAS, BRAF a MMR/MSI současně. Pokud není možné testovat nádorovou tkáň, lze k detekci mutací RAS a BRAF využít tekuté biopsie (detekce mutací KRAS, NRAS, BRAF v ctDNA).

Pacientům s HER-2 pozitivními nádory lze v dalších liniích nabídnout anti-HER-2 terapii. V individuálních případech lze po konzultaci v multidisciplinárním týmu indikovat komplexní molekulární testování (obvykle sekvenování nové generace – NGS). Takto lze prokázat např. přestavbu v genech NTRK, která predikuje účinnost entrektinibu a larotrek- tinibu nebo vysokou mutační nálož s kterou je spojena s účinností moderní imunoterapie.

Biologie BRAF mutace u kolorektálního karcinomu

BRAF protein je kináza, která má významnou roli v signální dráze MAPK (mitogen-activated protein kinase). Její aktivace má v buňce řadu účinků včetně buněčného růstu a proliferace a je za fyziologických okolností přísně regulovaná. Zjednodušeně dochází po aktivaci receptoru pro růstový faktor k aktivaci RAS, což vyvolá dimerizaci RAF a aktivaci a amplifikaci signální dráhy MAPK do buněčného jádra. Zároveň se spouští negativní signály, které ukončují signa-

lizaci k růstu. Signalizace BRAF tedy za fyziologických podmínek potřebuje spouštěč a po aktivaci trvá její aktivita jen omezenou dobu. Onkogenní mutace genu *BRAF* potlačují potřebu trvalé aktivace signální dráhy a zároveň překonávají negativní zpětnovazební signály, které by vedly k vypnutí signální dráhy. Dělení mutací *BRAF* vychází právě ze vztahu k těmto signálním mechanismům. Mutace BRAF se vyskytuje podle různých autorů v 5–15 % případů mCRC. Dvě třetiny případů tvoří mutace BRAF třídy I, typicky mutace BRAF V600E (NCCN 2.2023 uvádí 5–9 % CRC s touto mutací). Tato mutace je silně aktivní, nepotřebuje spouštěč signalizace z horní části signální dráhy, a je rezistentní ke zpětnovazebním negativním signálům. Aktivita kinázy při mutaci V600E je až 700násobná proti základní aktivitě nemutované kinázy, kináza BRAF je aktivní jako monomer. Mutace BRAF II. třídy je spojena s dimerizací BRAF, aktivita kinázy je opět nezávislá na signalizaci RAS z horní části signální dráhy a je rezistentní ke zpětnovazební regulaci. Aktivita kinázy je ale menší než u I. třídy. Mutace



MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno
jiri.tomasek@post.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):230-232

Článek přijat redakcí: 6. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 28. 8. 2023

INZERCE

BRAF III. třídy mají malou nebo žádnou aktivitu kinázy a potřebují ke své aktivaci signál z horní části signální dráhy. Přítomnost mutace BRAF V600E se téměř vždy vzájemně vylučuje s jinými alteracemi v signální dráze, tedy s mutacemi RAS. V případě mutací BRAF třídy II se vyskytuje jiná mutace v signální dráze v přibližně 10–20 %.

Základní charakteristiky různých typů mutací BRAF shrnuje tabulka 1.

Klinická studie BEACON

Prediktivní význam pro cílenou terapii má právě jen mutace BRAF V600E, což bylo prokázáno v klinické studii III. fáze BEACON. Tato studie prokázala u předléčených pacientů s mCRC a mutací BRAF V600E vysokou účinnost a bezpečnost kombinace inhibitoru EGFR cetuximabu s inhibitorem BRAF enkorafenibem. Oproti chemoterapii s cetuximabem došlo ke statisticky významnému a klinicky naprosto relevantnímu prodloužení celkového přežití (OS 9,3 vs. 5,9 měsíce, HR 0,61) a lepší celkové klinické odpovědi (ORR) 19,5 % vs. 1,8 %. Medián věku pacientů léčených dvojkombinací cílené léčby ve studii byl 61 let. Bezpečnostní profil dobře popisují některá data ze studie. Nežádoucích příhod stupně ≤ 3 bylo méně než v referenčním rameni s chemoterapií (57 % vs. 64 %), exantém stupně ≤ 3 byl méně častý proti chemoterapii (< 1 % vs. 3 %) a vysazení některého protinádorového léku bylo také častější u chemoterapie (12 % vs. 17 %). Třetím ramenem ve studii BEACON byla trojkombinace cetuximab + enkorafenib + binimetinib. Tato trojkombinace vedla k vyššímu ORR (26,8 %), ostatní účinnosti parametry byly obdobné jako u kombinace cetuximab + enkorafenib. Trojkombinace byla ale provázena vyšší toxicitou, proto nebyla registrována a v praxi se nepoužívá.

Pacienti s mCRC a mutací BRAF V600E – doporučení pro praxi

Jak již bylo uvedeno, základním předpokladem pro plánování systémové léčby mCRC je znalost prediktorů před zahájením 1. linie terapie. Horší prognóza vyjádřená kratším celkovým přežitím je dána vyšší

Tab. 1. Charakteristika různých mutací BRAF u kolorektálního karcinomu, adaptováno podle Sahin IH, JCO Oncol Pract. 2021;17:723–730

	Mutace třídy I (V600E)	Mutace třídy II	Mutace třídy III
Kinázoová aktivita	vysoká	střední – vysoká	nízká – žádná
Závislost na RAS aktivaci	nezávislá	nezávislá	závislá
Odpověď na BRAF inhibitory	ano	ne	ne
Odpověď na EGFR inhibitory v monoterapii	ne	omezeně	obvykle ano
Frekvence u CRC	8–15 %	cca 1 %	cca 1 %
Lokalizace primárního nádoru	vpravo	vlevo	vlevo
dMMR/MSI-high	často	zřídka	zřídka
Věk	starší	mladší	mladší
Prognóza	špatná	lepší než třída I	lepší než třída I

agresivitou nádoru. Oproti nádorům bez mutace se častěji setkáváme s metastázami do CNS, na peritoneum nebo do vzdálených uzlin. Pravděpodobnost rychlejší růstové dynamiky nás nutí do svíznějšího rozhodování a k časnému zahájení léčby. Pokud má nádor mutaci BRAF V600E, není prakticky nikdy mutace RAS, ale inhibitory EGFR v monoterapii ani v kombinaci s chemoterapií účinnost nemají, a proto je nebudeme takto používat. Druhou skutečností je, že kombinace cetuximab + enkorafenib nemá účinnost vázanu na lokalizaci primárního nádoru na střevě. Dále je nutné brát v úvahu, že kombinovanou cílenou léčbu můžeme použít jen u předléčených pacientů, tedy typicky ve druhé linii léčby metastatického onemocnění, ale lze je podat i pokud došlo k časnému relapsu po skončení adjuvantní systémové léčby nebo v jejím průběhu. Algoritmus léčby dobře popisují aktuální ESMO doporučení z roku 2022.

Do 1. linie systémové léčby lze použít obvyklé doublety chemoterapie s oxaliplatinou (CAPOX, FOLFOX) nebo s irinotekanem (FOLFIRI) a do kombinace je vhodný bevacizumab. V případě pravostranných nádorů lze zvážit podání tripletu (FOLFOXIRI) s bevacizumabem. Po progresi je do další linie indikována kombinace cetuximab s enkorafenibem. Aktuální úhradová pravidla pro použití enkorafenibu (Braftovi) vyžadují předléčenost systémovou terapií a dobrý výkonnostní stav ECOG 0–1, není tedy již specifikován požadavek na předchozí systémovou léčbu.

Pacienti s mCRC a mutací BRAF V600E a dMMR/MSI-high

S takovouto kombinací prediktorů se setkáváme relativně často. Pokud jde o doposud nepředléčené pacienty, je vhodný do první linie imunoterapie pembrolizumab. Pokud dojde k progresi, mohou mít pacienti v další linii prospěch z kombinace enkorafenib + cetuximab. Také v případě, že jsou pacienti předléčení kombinací nivolumab s ipilimumabem, lze do další linie podat enkorafenib s cetuximabem. Pokud jsou pacienti předléčení chemoterapií, a doposud nebyli léčeni imunoterapií, lze do další linie volit jak imunoterapii, tak kombinaci cetuximabu s enkorafenibem, preferováno je ale dřívější použití imunoterapie.

Probíhající studie testují použití cetuximabu s enkorafenibem v první linii léčby. Ve studii III. fáze Breakwater (NCT01640405) je testována kombinace cetuximabu s enkorafenibem s chemoterapií a bez chemoterapie a srovnávacím ramenem je standardní chemoterapie s bevacizumabem nebo bez něj.

Závěr

Testování mutačního stavu BRAF před zahájením systémové léčby pacientů s mCRC je předpokladem pro výběr optimální léčebné varianty. Kombinace cetuximabu a enkorafenibu u předléčených pacientů je vysoce účinná, dobře tolerovaná a s velmi dobrým bezpečnostním profilem.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

LITERATURA

1. 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.
2. Ciombor KK, Strickler JH, Bekaii-Saab TS, et al. BRAF-Muta-

- ted Advanced Colorectal Cancer: A Rapidly Changing Therapeutic Landscape. J Clin Oncol. 2022;40(24):2706–2715. doi: 10.1200/JCO.21.02541. Epub 2022 Jun 1.
3. Sahin IH, Klostergaard J. BRAF Mutations as Actionable Targets: A Paradigm Shift in the Management of Co-

- lorectal Cancer and Novel Avenues. JCO Oncol Pract. 2021;17(12):723–730. doi: 10.1200/OP.21.00160. Epub 2021 Jun 2.
4. Modrá kniha ČOS 29. aktualizace, 2023. Available from: www.linkos.cz.