

# 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](mailto: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