

Prognóza těchto *BRAF* non-V600 pacientů je výrazně lepší ve srovnání jak s *BRAF* V600E, tak i wt*BRAF* pacientů (mOS 60,7 vs. 11,4 vs. 43,0 měsíce, respektive; $p < 0,001$) (5).

BRAF V600E mutace je prakticky vždy vzájemně se vylučující s *KRAS* mutací a současně asi 30 % pacientů s *BRAF* mutací má mikrosatelitně instabilní onemocnění (MSI-H) (4). Přítomnost *BRAF* V600E mutace je spojena s fenotypem vysoké metylace CpG ostrůvků, což vede k hypermetylaci promotorů DNA a snížení genové exprese. V případě *BRAF* V600E mCRC je MSI-H status způsoben hypermetylací MLH1 promotoru a jeho „umlčením“ (6). Navíc pacienti s *BRAF* V600E MSI-H nádory mají lepší prognózu než pacienti s *BRAF* V600E MSS nádory, kdy je negativní prognostický vliv přítomnosti *BRAF* mutace částečně oslaben současně přítomným MSI-H statutem, kdy tento hypermutovaný fenotyp nádoru vede ve vyšší míře k rozpoznání buňkami imunitního systému v rámci tzv. imunitního dohledu (2).

BRAF mutace lze z funkčního hlediska a senzitivity na *BRAF* inhibitory dělit do 3 skupin. Třída I jsou *BRAF* mutace aktivní jako monomery, třída II jsou *BRAF* mutace aktivní pouze jako dimery a třída III jsou *BRAF* mutace s nízkou kinázovou aktivitou, tzv. kinase-dead a jejich aktivace je proto *RAS* dependentní (7, 8).

Existují i další subklasifikace *BRAF* mutovaných nádorů z hlediska transkriptomického

profilu, kdy *BRAF* mutované nádory jsou typicky zastoupené v CMS (consensus molecular subtype) 1 subtypu (9). Jiná klasifikace, z hlediska profilu genové exprese, rozděluje *BRAF* V600E nádory do dvou subtypů, BM1 a BM2. BM1 nádory představují asi 30 % *BRAF* V600E mCRC a jsou spojovány s horší prognózou, jak s ohledem na OS, tak i s ohledem na přežití bez relapsu (RFS). Na druhou stranu 70 % BM2 nádorů má lepší prognózu a i tato klasifikace je důkazem heterogenity uvnitř *BRAF* V600E mCRC a s tím spojenou různou mírou odpovědi na terapii (10).

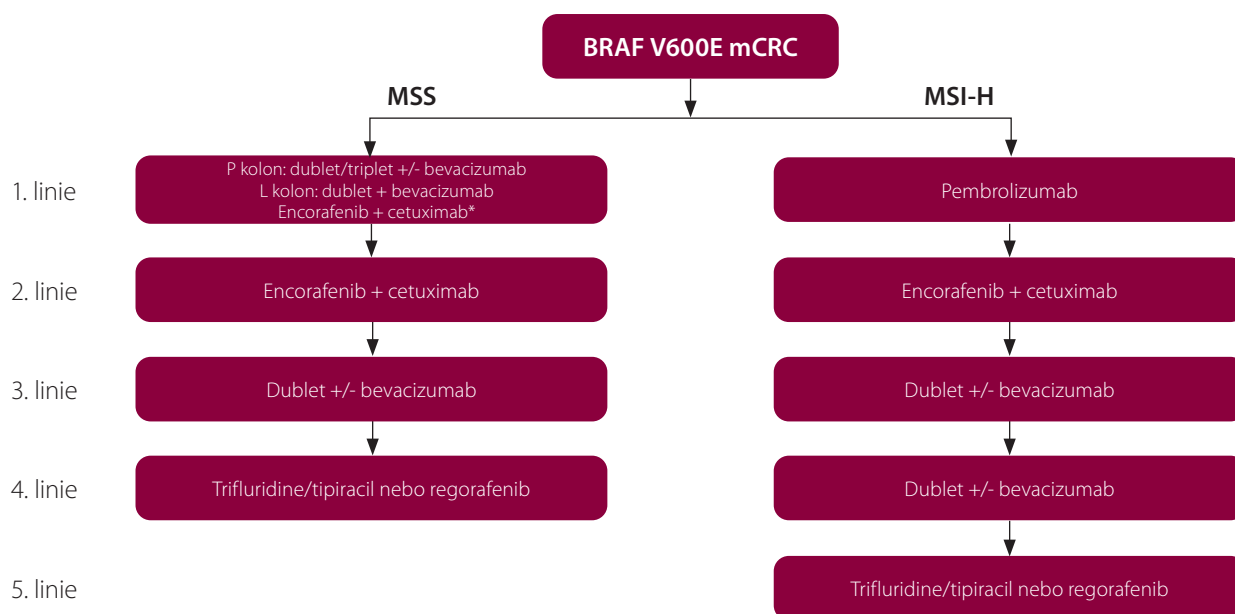
Systémová léčba BRAF V600E mCRC

Standardní léčbou pacientů s mCRC je chemoterapie založená na dubletech mFOLFOX6 nebo FOLFIRI v kombinaci s cílenou terapií dle znalosti prediktivních markerů. Existují konfliktní data s ohledem na postavení anti-EGFR preparátů v terapii *BRAF* V600E mCRC, nicméně ESMO guidelines tuto možnost nedoporučuje (11–16). Na druhou stranu jsou k dispozici data z podskupinových analýz, že anti-VEGF terapie je spojena s klinickým benefitem v populaci *BRAF* V600E mCRC. Studie fáze III VELOUR srovnávala FOLFIRI + aflibercept vs. FOLFIRI. Ve studii bylo 36 pacientů s *BRAF* V600E mCRC, mOS byl 10,3 měsíce vs. 5,5 měsíce ve prospěch přidání anti-VEGF pre-

parátu (17). Podobně ve studii fáze III RAISE, která srovnávala FOLFIRI + ramucirumab vs. FOLFIRI (celkem bylo zařazeno 41 *BRAF* V600E mCRC pacientů) bylo přidání anti-VEGF preparátu spojeno se zlepšením mOS (9,0 vs. 4,2 měsíce) (18).

Vzhledem ke známé biologické agresivitě onemocnění s *BRAF* V600E mutací byla snaha intenzifikací chemoterapie zlepšit neuspokojivé výsledky. Studie fáze II, TRIBE, randomizovala 508 pacientů s nepředléčeným mCRC do ramene s FOLFOXIRI + bevacizumab vs. FOLFIRI. V rámci primárního cíle byl PFS signifikantně prodloužen v rameni s tripletem (12,1 měsíce vs. 9,7 měsíce, $p = 0,003$) v celkové populaci při vyšší míře toxicity (19). V aktualizované analýze studie TRIBE pacienti v rameni s tripletem měli signifikantně delší mOS než pacienti v kontrolním rameni FOLFIRI (mOS 29,8 měsíce vs. 25,8 měsíce, HR 0,80, $p = 0,03$). Současně v této analýze byly publikovány i výsledky mOS podskupin wt*RAS* + wt*BRAF* vs. mt*RAS* vs. mt*BRAF* (37,1 měsíce vs. 25,6 měsíce vs. 13,4 měsíce, respektive). Studie zahrnovala i malou podskupinu 28 pacientů s *BRAF* V600E mutací, kde intenzifikace terapie vedla k prodloužení mOS (19,0 měsíce vs. 10,7 měsíce) a PFS (7,5 měsíce vs. 5,5 měsíce) (20). Tato malá podskupina byla důvodem přijetí režimu FOLFOXIRI + bevacizumab jako optimálního režimu pro *BRAF* V600E mCRC.

Obr. 1. Možný algoritmus léčby BRAF V600E mCRC



*Encorafenib je v kombinaci s cetuximabem hrazen u dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou terapii a mají stav výkonnosti (ECOG) 0–1. Léčba je hrazena do progresse onemocnění nebo projevů neakceptovatelné toxicity, pokud nastanou dříve.