

Nicméně tyto výsledky nebyly potvrzeny ve studii fáze III, TRIBE-2, která randomizovala 679 pacientů do ramene s upfront FOLFOXIRI + bevacizumab s následnou reintrodukcí stejného režimu v případě progresu na maintenance terapii proti sekvenci mFOLFOX6 + bevacizumab následován FOLFIRI + bevacizumab v případě progresu. V rámci celkové populace sice i TRIBE-2 prokázala benefit intenzifikace chemoterapie v parametru PFS2 (definováno jako doba do druhé progresu – po reintrodukci FOLFOXIRI + bevacizumab, resp. po progresu na FOLFIRI + bevacizumab), kdy mPFS2 byl 19,2 měsíce vs. 16,4 měsíce (HR 0,74, $p = 0,0005$). Nicméně subanalýza 66 BRAF V600E mCRC pacientů v rámci studie TRIBE-2 neprokázala benefit intenzifikace terapie v této populaci pacientů (21).

Robustnější výsledky s ohledem na postavení intenzifikovaného režimu FOLFOXIRI + bevacizumab přinesla metaanalýza 5 italských studií (CHARTA, OLIVIA, STEAM, TRIBE, TRIBE-2). Celkem bylo v metaanalýze zahrnuto 1697 pacientů léčených FOLFOXIRI + bevacizumab ($n = 846$) nebo dublet + bevacizumab ($n = 851$). Pacienti v intenzifikovaném rameni měli delší mOS (28,9 měsíce vs. 24,5 měsíce, HR 0,81, $p < 0,001$), mPFS (12,2 měsíce vs. 9,9 měsíce, HR 0,74, $p < 0,001$), vyšší ORR (64,5 % vs. 53,6 %, $p < 0,001$), vyšší míru R0 resekce (16,4 % vs. 11,8 %, $p = 0,007$). Ve studii bylo celkem 115 pacientů s BRAF V600E mCRC (61 v experimentálním rameni a 54 v kontrolním rameni). V rámci mOS nebyl pozorován v populaci BRAF V600EmCRC rozdíl (13,586 měsíce vs. 14,507 měsíce, HR 1,14) (22).

Větší soubor BRAF V600E mCRC pacientů léčených dubletem, resp. tripletem byl publikován recentně v CAPSTAN CRC studii. Jednalo se o retrospektivní, multicentrickou observační studii hodnotící reálnou klinickou praxi léčby. Ve studii bylo zahrnuto 255 pacientů. 68,7 % pacientů bylo léčeno chemoterapií v kombinaci s cílenou léčbou a 31,3 % pacientů chemoterapií samotnou. mPFS byl velmi podobný mezi jednotlivými rameny (4,4 měsíce pro chemoterapii samotnou (dublet nebo triplet), 6,1 měsíce pro dublet + cílená léčba a 6,7 měsíce pro triplet + cílená léčba). Podobně nebyl pozorován rozdíl v parametru mOS mezi rameny (11,7 měsíce vs. 12,9 měsíce vs. 13,5 měsíce). Dle očekávání

byl triplet + cílená terapie spojen s vyšší mírou toxicity (75 %) vs. triplet samotný (50 %) vs. dublet samotný (36,1 %). I tato studie je dalším důkazem, že intenzifikace chemoterapie v populaci BRAF V600E mCRC nemusí být cesta správným směrem (23).

Nicméně existují podskupiny pacientů s BRAF V600E mCRC, kteří mohou mít benefit z intenzifikace terapie ve smyslu tripletu + cílené terapie. V podskupinové analýze výsledků studie TRIBE-2 byl nalezen benefit v PFS pro intenzifikovanou terapii pro pacienty s pravostrannou lokalizací primárního nádoru, $p = 0,05$ (24). Jednalo se ale o velmi malou populaci pacientů. Robustnější data jsou k dispozici z analýzy dat z reálné klinické praxe (BRAF BeCool), kde bylo léčeno 296 pacientů tripletem, nebo dubletem +/- cílenou terapií. Studie prokázala benefit intenzifikace terapie jednak v parametru PFS ($p = 0,010$), jednak v parametru OS ($p = 0,003$) pro pacienty s pravostrannou lokalizací primárního tumoru (25).

Cílená terapie BRAF V600E mCRC

Máme k dispozici robustní data s ohledem na benefit chemoterapie v populaci BRAF V600E mCRC a zdá se, že intenzifikace chemoterapie v kombinaci s cílenou terapií dosáhla svého maxima, resp. nevede k výrazně lepším klinickým výsledkům proti standardní chemoterapii – dublet + cílená terapie. Navíc je spojena s vyšší mírou toxicity. Úspěchy cílené terapie v léčbě BRAF V600E pozitivního maligního melanomu vedly ke snahám cílit obdobným způsobem tuto alteraci i v populaci pacientů s mCRC. Nicméně, optimistická očekávání nebyla naplněna, když vemurafenib v monoterapii nebyl spojen s klinickým benefitem u BRAF V600E mCRC (26). Podobně selhal i dabrafenib a encorafenib v monoterapii (27, 28).

In vitro studie prokázaly, že inhibice BRAF monoterapií vedla k rychlé zpětnovazebné fosforylaci EGFR a aktivaci MAPK dráhy (29). Na druhou stranu preklinická data kombinace BRAF inhibitorů a anti-EGFR preparátů byla spojena s klinickým benefitem (30).

Studie SWOG 1406 testovala tento přístup v populaci 106 pacientů s BRAF V600E mCRC, kteří byli předlčeni jedním nebo dvěma režimy. Studie randomizovala pacienty do

ramene irinotecan + cetuximab s nebo bez vemurafenibu. Primární cíl studie, PFS, byl zlepšen přidáním vemurafenibu (4,2 měsíce vs. 2,0 měsíce, HR 0,50, $p = 0,001$). Rovněž bylo dosaženo vyšší míry odpovědi (RR 17 % vs. 4 %, $p = 0,05$) a vyšší míry kontroly onemocnění (DCR 65 % vs. 21 %, $p < 0,001$). mOS byl numericky delší ve prospěch přidání vemurafenibu (9,6 měsíce vs. 5,9 měsíce). Nebylo dosaženo statisticky signifikantního rozdílu mezi rameny pravděpodobně z důvodu vysoké míry cross-over (42 %). Studie přinesla první klinická data ukazující na synergický efekt BRAF inhibitorů a anti-EGFR preparátů (31).

Slibné výsledky této kombinace vedly k iniciaci studie fáze III, která měla definitivně zakotvit kombinaci BRAF inhibitorů s anti-EGFR preparáty jako nového standardu léčby pro pacienty s BRAF V600E mCRC. Studie BEACON randomizovala 665 pacientů v poměru 1 : 1 : 1 do jednoho ze 3 ramen: encorafenib + binimetinib + cetuximab vs. encorafenib + cetuximab vs. volba terapie dle investigátora (irinotecan + cetuximab, FOLFIRI + cetuximab). Pacienti ve studii byli předlčeni jednou až dvěma liniemi systémové léčby. V rámci primární analýzy byl mOS 9,0 měsíce v rameni s tripletem a 5,4 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,52, $p < 0,001$). V rameni s tripletem byla i vyšší míra RR ve srovnání s kontrolním ramenem (26 % vs. 2 %). mOS v rameni s dubletem byl 8,4 měsíce (HR 0,60, $p < 0,001$) (32).

Aktualizované výsledky studie BEACON při delším sledování přinesly identické výsledky s ohledem na mOS (9,3 měsíce pro triplet vs. 9,3 měsíce pro dublet). mOS v kontrolním rameni byl 5,9 měsíce. Triplet i dublet vedly k prodloužení PFS ve srovnání s kontrolním ramenem (4,5 měsíce vs. 4,3 měsíce vs. 1,5 měsíce). ORR pro triplet byl 26,8 % vs. 19,5 % pro dublet vs. 1,8 % pro kontrolní rameno. V rámci podskupinových analýz byl benefit tripletu proti dubletu identifikován v populaci s elevací CRP (HR 0,76), PS 1 WHO (0,81), nekompletně resekovaným primárním nádorem (HR 0,80) a s postižením více než 3 orgánů (HR 0,69) (33). Toxicita byla v případě tripletu i dubletu nižší než v kontrolním rameni. Kromě těchto klinických parametrů, které naznačují benefit tripletu, jsou k dispozici data i na úrovni transkriptomické, kdy pacienti s CMS4 a BM1 subtypem mohou mít větší be-