

nefit z tripletu (34). Nicméně i v rámci populace pacientů léčených dubletem lze pozorovat velké rozdíly v účinnosti, kdy lze opět identifikovat podskupinu pacientů, u které lze očekávat signifikantní klinický benefit. Jedná se o populaci pacientů s RNF43 (ring finger protein 43) mutací (35). V případě efektivity BEACON režimu u podskupin dle CMS, BM, RNF43 mutace se jedná zatím o data, které nemají uplatnění v běžné klinické praxi, nicméně jsou důkazem potřeby identifikace dalších prediktivních markerů s cílem maximalizovat benefit terapie pro konkrétní pacienty. I přes tato důležitá data lze konstatovat, že kombinace encorafenib + cetuximab se stala novým standardem léčby pro všechny předléčené pacienty s BRAF V600E mCRC v běžné klinické praxi.

Positivní výsledky studie BEACON vedly k logické úvaze testovat tuto kombinaci v časnějších liniích léčby s vědomím vysoké biologické agresivity BRAF V600E mCRC a omezených možností léčby ve vyšších liniích v případě progresu na léčbě. Studie ANCHOR byla multicentrická, jednoramenná, otevřená studie fáze II, která hodnotila efektivitu, bezpečnost a kvalitu života kombinace encorafenib + binimetinib + cetuximab v první linii léčby BRAF V600E mCRC. Do studie bylo zařazeno 95 pacientů. Studie přinesla slibné výsledky, kdy ORR byl 47,4 % (všechny byly parciální odpovědi), mPFS byl 5,8 měsíce a mOS 18,3 měsíce. Toxicita byla zvladatelná a odpovídala známému profilu toxicity encorafenibu a cetuximabu (36).

Kombinace encorafenibu (E) + cetuximabu (C) s nebo bez chemoterapie proti standardní terapii v kontrolním rameni je testována i v aktuálně probíhající otevřené, multicentrické, randomizované studii fáze III, BREAKWATER. První výsledky, v rámci safety-lead-in populace (n = 57) byly prezentovány na kongresu ESMO 2022. Slibné výsledky v parametru ORR

pro pacienty léčené v první linii (68,4 % pro EC + mFOLFOX6 a 66,7 % pro EC + FOLFIRI), mPFS byl 9,9 měsíce pro EC + mFOLFOX6 a nebyl dosažen pro EC + FOLFIRI. Dle dostupných farmakokinetických údajů encorafenib vedl k 25 % redukci expozice irinotecanu a SN-38 a z tohoto důvodu studie BREAKWATER bude dále v experimentálním rameni pokračovat pouze v kombinaci EC + mFOLFOX6 (37).

## Možnosti léčby BRAF V600E a MSI-H mCRC

Vzhledem k tomu, že přibližně 30 % pacientů s BRAF V600E mutací je současně MSI-H, nabízí se automaticky úvaha o kombinaci cílené terapie s check-point inhibitory. V tomto ohledu jsou již k dispozici první data zpravidla z časných studií fáze I a II.

Studie fáze II v populaci BRAF V600E a MSI-H mCRC hodnotila efektivitu kombinace dabrafenib + trametinib + spartalizumab (anti-PD1 monoklonální protilátka). Ve studii bylo dosaženo ORR 33 % a DCR 76 % (38). Podobný design má i aktuálně probíhající studie SEAMARK hodnotící kombinaci encorafenib + cetuximab + pembrolizumab v první linii léčby BRAF V600E MSI-H mCRC (39).

Jiná studie fáze I/II hodnotila encorafenib + cetuximab + nivolumab v populaci BRAF V600E MSS mCRC. Celkem bylo zařazeno 26 pacientů. ORR byl 50 % a DCR 96 %. mPFS 7,4 měsíce a mOS 15,1 měsíce (40).

Zdá se, alespoň dle prvních výsledků těchto studií časných fází, že kombinace BRAF inhibitoru s check-point inhibitory je spojena s klinickým benefitem jak v populaci MSS, tak i dle očekávání v populaci MSI-H mCRC.

Nabízí se ale i otázka jak postupovat v případě (ne tak zcela vzácném) současně přítomné BRAF V600E mutace a MSI-H. Léčit pacienty vstupně monoterapií BRAF inhibi-

tory, checkpoint inhibitory nebo kombinací BRAF inhibitorů a check-point inhibitorů? V současnosti nemáme k dispozici data z velkých randomizovaných studií, které by nám poskytla odpověď. Nicméně dle aktuálně dostupných podskupinových analýz studií s checkpoint inhibitory se zdá, že současná koincidence BRAF V600E mutace a MSI-H fenotypu není kontraindikací k zahájení terapie v první linii pomocí checkpoint inhibitorů.

Ve studii KEYNOTE-164, ve které byl pembrolizumab hodnocen v populaci MSI-H mCRC předléčených pacientů, byla odpověď na pembrolizumab 20 % a 55 % ve druhé nebo třetí linii léčby, s dlouhodobou léčebnou odpovědí (41). Podobně, i ve studii CheckMate-142, bylo dosaženo vysoké míry ORR (55 %) v populaci BRAF V600E, která byla podobná jako u wtBRAF populace a navíc 2letý PFS byl 35 % (42). A konečně i v rámci studie KEYNOTE-177 měli pacienti s BRAF V600E MSI-H mCRC signifikantně lepší PFS v případě léčby check-point inhibitory upfront než v kontrolním rameni s chemoterapií (43).

## Závěr

mCRC s přítomností aktivační BRAF V600E mutace je onemocnění spojené s vysokou biologickou agresivitou a nedobrou prognózou. Intenzifikace systémové terapie se nejeví jako ideální postup pro tento subtyp mCRC. Vzhledem k prohlubování poznatků molekulární biologie je dnes tento subtyp léčen cílenou terapií BRAF inhibitory v kombinaci s anti-EGFR preparáty, kdy výsledky u předléčených pacientů dávají naději dalšího zlepšení prognózy pacientů v případě posunu této moderní cílené terapie do 1. linie léčby. Zdá se, že dalšího zlepšení v této populaci pacientů lze očekávat v případě kombinace s jinými molekulami, jako jsou například check-point inhibitory nebo chemoterapie.

## 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. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res. 2014;20(20):5322-5330. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0332. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25139339; PMCID: PMC4201568.
3. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, et al. Investigating the

- poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. Ann Oncol. 2017;28(3):562-568. doi: 10.1093/annonc/mdw645. PMID: 27993800.
4. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. J Gastrointest Oncol. 2015;6(6):660-667. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077. PMID: 26697199; PMCID: PMC4671844.
5. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Me-

- tastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(23):2624-2630. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4394. Epub 2017 May 9. PMID: 28486044; PMCID: PMC5549454.
6. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. Nat Genet. 2006;38(7):787-793. doi: 10.1038/ng1834. Epub 2006 Jun 25. PMID: 16804544.

**Další literatura u autora a na [www.onkologics.cz](http://www.onkologics.cz)**