

# COLORECTAL

N

ROČNÍK 5

E

ČÍSLO 2

W

ŘÍJEN 2016

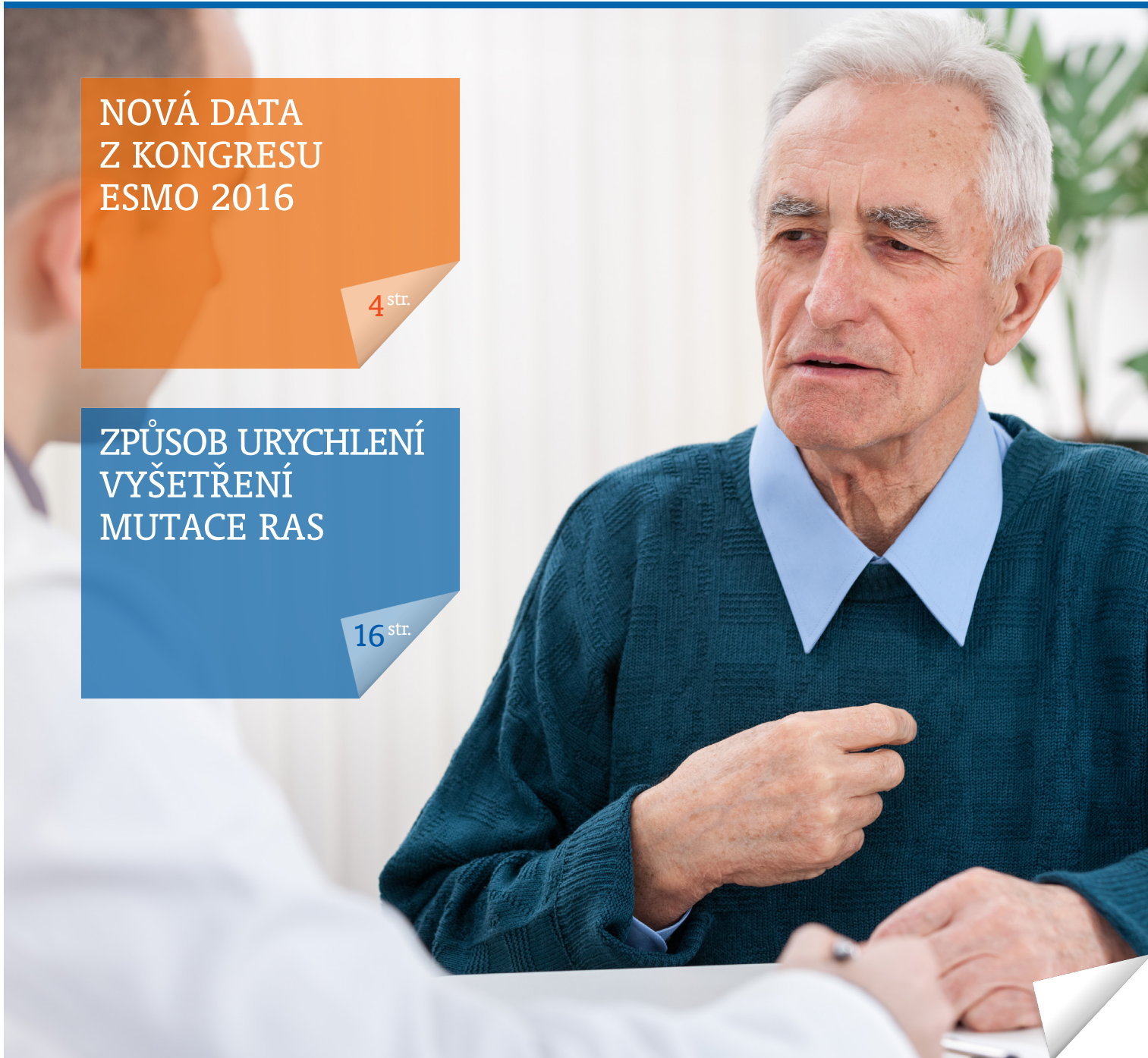
S

NOVÁ DATA  
Z KONGRESU  
ESMO 2016

4 str.

ZPŮSOB URYCHLENÍ  
VYŠETŘENÍ  
MUTACE RAS

16 str.





## Léčba, která jde do hloubky...<sup>2</sup> ... prodlužuje přežití<sup>1,2,3</sup>

Erbitux® jako jediný v léčbě  
1. linie pacientů s mCRC (RAS wt)  
prokázal prodloužení celkového  
přežití o více než 32 měsíců  
s FOLFOX i FOLFIRI  
ve studiích fáze III<sup>2,3</sup>

### Reference

1. SPC přípravku Erbitux®
2. Stintzing S, et al. ESMO 2014 (Abstract No. LBA11), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu
3. Lenz H-J, et al. ESMO 2014 (Abstract No. 5010), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu

### ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok

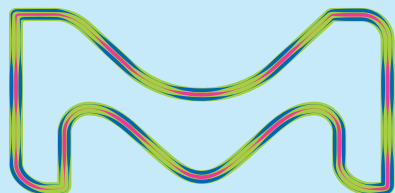
#### Zkrácená informace o přípravku

**Léčivá látka: cetuximabum. Indikace:** Klíčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m<sup>2</sup>, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m<sup>2</sup>. Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontra-indikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:**

Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžitě a trvale přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20ml lahvičku s obsahem 100mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

### Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o.  
Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4  
Tel.: +420 272 084 211  
Fax: +420 272 084 307



MERCK



## Je nutné přehodnotit současné postupy při výběru první linie léčby metastatického kolorektálního karcinomu RAS divokého typu?

V současné době jsme svědky přehodnocování přístupu k léčbě kolorektálního karcinomu. Co vedlo k hledání odpovědi, jak správně volit sekvenční léčbu kombinované chemoterapie a biologické léčby?

Mezinárodní doporučení NCCN a ESMO stanovila určité sekvence léčebných kombinací, které nepřinesly uspokojivé výsledky. 90,1% pacientů s lokalizovaným onemocněním kolorektálního nádoru dosáhne pětiletého přežití, ale pětileté přežití u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem dosáhne jen 11,7% pacientů. Nízká míra přežití u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem ukazuje, že současné léčebné postupy jsou nedostatečné. Je nesporné, že prostředky, které vynakládáme na tuto léčbu, nepřinášejí adekvátní výsledky. Je nutné přehodnotit optimální nasazení současně dostupných prostředků, abychom zlepšili přežití pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem.

Jedním z diskutovaných problémů je správné sekvenování léčby v první linii u pacientů s RAS divokým typem. Použití inhibitoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) bevacizumabu nebo inhibitorů receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) cetuximabu a panitumumabu v první linii je jedním z diskutovaných problémů. Vzhledem k jejich odlišným mechanismům působení na nádorové buňky a mikroprostředí tumoru (cytostatické/cytotoxické versus antiangiogenní) a jejich přímému zaměření na cílové buňky (nádorové buňky versus stromální buňky nádoru) není překvapením, že změny biologických vlastností nádoru po první linii s použitím inhibitorů EGFR a VEGF jsou zcela odlišné. Mohou tak přímo ovlivnit jejich citlivost na druhou linii léčby. To vyvolává velký impuls pečlivě zkoumat vliv těchto látek na biologické změny v nádoru po jejich aplikaci. Stávající preklinické a klinické údaje poskytují možná zdůvodnění. Existují již biologické podklady pro volbu léčby u pacientů s RAS divokým typem kolo-



MUDr. Eugen Kubala

rektálního karcinomu. První linie léčby s inhibitory EGFR může vyvolat jedinečné biologické změny v nádoru, které vedou ke zlepšení jejich vnímavosti v následující linii léčby, a naopak léčba s inhibitory VEGF v první linii může vyvolat takové biologické změny v nádoru, které významně sníží citlivost nádoru v následné druhé linii. Tyto výsledky bude ještě zapotřebí potvrdit ve velkých prospektivních studiích. O nesporné užitečnosti biomarkeru RAS není v současné době pochyb. Bude zapotřebí ale dalších informativních biomarkeru ke zpřesnění rozhodování o léčbě. Je prokázáno, že mutační status PIK3CA neovlivňuje citlivost na léčbu anti-EGFR protilátkami, ale zatím není určeno, jak ovlivňuje účinnost antiEGFR léčby stav celé dráhy PI3K/Akt/mTOR. Zatím zůstává otevřená otázka, do jaké míry ovlivňuje efektivitu léčby anti-EGFR BRAF mutace.

Do rozhodovacích procesů volby léčby určitě v budoucnosti zasáhne lokalizace nádoru. Na kongresu ASCO 2016 byly prezentovány retrospektivní analýzy z velkých studií FIRE-3 a CALGB/SWOG 80405. Tyto poznatky byly ještě rozšířeny na kongresu ESMO 2016 (viz článek MUDr. Němečka). Hloubka odpovědi na léčbu a časná regrese budou v budoucnosti nejspíše dalšími prediktory celkového přežití a účinnosti léčby. Do jaké míry se daří pozitivně ovlivnit prodloužení přežití pacientů s kolorektálním karcinomem, bylo hojně diskutováno na ESMO 2016.

MUDr. Eugen Kubala  
Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové  
e-mail: eugen.kubala@fnhk.cz

# Novinky z ESMO 2016 – kolorektální karcinom

† Radim Němeček  
KKOP MOÚ Brno

Na přelomu prvního a druhého říjnového týdne zaplnily ulice dánského hlavního města Kodaně davy onkologů, radioterapeutů, chirurgů, patologů, molekulárních biologů, gastroenterologů a dalších odborníků, kteří sem přijeli za účelem vzájemného setkání a výměny nejnovějších informací o epidemiologii, etiologii, diagnostice a léčbě zhoubných i nezhoubných nádorových onemocnění téměř všech lokalizací. Největšího evropského onkologického kongresu, který pořádala tradičně European Society for Medical Oncology (ESMO), se zúčastnilo více než dvacet tisíc odborníků z celého světa.

V oblasti kolorektálního karcinomu (CRC) byla i na letošním setkání publikována řada zajímavých prací, zabývajících se neoadjuvantní, adjuvantní i paliativní léčbou tohoto onemocnění a prognostickými, případně prediktivními faktory ve vztahu k molekulární patogenezi CRC. Některé z nich velmi pravděpodobně ovlivní i naši běžnou klinickou praxi.

## Nemetastatický kolorektální karcinom

V oblasti neoadjuvantní léčby karcinomu rekta byly v rámci nedělního odpoledního bloku abstraktů týkajících se kolorektálního karcinomu předneseny výsledky prospektivní, randomizované klinické studie, která hodnotila **načasování operace karcinomu rekta** v odstupu 6 nebo 12 týdnů od ukončení standardní neadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie (abstrakt 4520). Studie, do které bylo zařazeno celkem 237 pacientů z 21 onkologických center, vycházela z předpokladu, že odklad operačního zákroku povede ke zlepšení downstagingu a k navýšení četnosti patologických kompletních remisí (pCR). Přesvětření bylo v obou ramenech provedeno již v 6. až 7. týdnu po ukončení radioterapie. Operační zákrok pak následoval buď ihned po tomto přesvětření (rameno A), nebo – v rameni B – až s odstupem dalších 6 týdnů. Opožděná resekce vedla k evidentnímu navýšení četnosti downstagingu primárního nádoru (ze 43 % na 58 %) a k četnosti patologických komplet-

ních remisí (z 10 % na 20 %). Autoři uzavírají, že provedení operace před dosažením maximální regrese může pacienta znevýhodňovat. Současně však zdůrazňují, že přesvětření by mělo být provedeno již po 6 týdnech od ukončení chemoradioterapie k vyloučení progresu. Dr. F. Huquet (Francie), která měla za úkol publikované abstrakty kriticky zhodnotit, hned vzápětí upozornila na to, že výsledky jsou v rozporu s výstupy podobné studie autorů Lefevre, et al., která byla publikována v letošním roce v Journal of Clinical Oncology.<sup>(1)</sup> Studie s téměř identickým designem prokázala jen statisticky nesignifikantní navýšení četnosti pCR (o 3,6 %), současně však poukázala na potenciální nevýhodu odložené resekce, kterou může být navýšení operační a pooperační morbidity v důsledku toxicity aplikované radioterapie. Neefektivnější metodou k navýšení četnosti pCR je dle dr. Huquet intenzifikace podané chemoterapie přidáním oxaliplatinu či navýšením počtu podaných sérií systémové léčby.<sup>(2)</sup> Profesor J. Taieb (Francie) ve svém souhrnu highlights z oblasti CRC u této studie uzavírá, že v rámci správného načasování termínu operace může být 6 týdnů příliš brzy a 12 týdnů naopak příliš pozdě. Jako nejvhodnější termín operace s ohledem na dosažení optimální pCR tedy vidí odstup 7-9 týdnů od ukončené chemoradioterapie.

V kategorii adjuvantní léčby CRC byly profesorem Taiebem prezentovány výsledky subanalýzy studie **PETACC8** se zaměřením na podskupinu 719 pacientů s wild-type RAS a wild-type BRAF CRC, u kterých je možno předpokládat nejlepší možnou odpověď na podávanou anti-EGFR léčbu (abstrakt 4610). Studie PETACC8 je randomizovaná klinická studie fáze III, která u více než 2 500 pacientů s CRC klinického stadia III porovnávala podání adjuvantní chemoterapie režimem FOLFOX + cetuximab s chemoterapií FOLFOX samotnou.<sup>(3)</sup> I přes vysoce molekulárně selektovanou podskupinu pacientů statisticky signifikantní zlepšení doby do relapsu onemocnění (TTR) ani celkového přežití (OS) prokázáno nebylo, a tak anti-EGFR terapie zůstává nadále



vyhrazena pouze pro pacienty s metastatickým onemocněním (mCRC). Další studie fáze III hodnotila význam 6měsíční nebo 12měsíční adjuvantní léčby kapecitabinem u pacientů s CRC stadia III (abstrakt 469PD). Primárním cílem studie bylo prodloužení DFS (disease-free survival), které se sice prokázalo nepodařilo, četnost 5letého přežití byla však u pacientů léčených po dobu 12 měsíců vyšší.

V souvislosti s optimalizací guidelines pro **follow-up** pacientů stadia I-III po úspěšně dokončené adjuvantní léčbě CRC byly prezentovány výsledky randomizované klinické studie FACS porovnávající minimální *versus* intenzivní schéma follow-up těchto pacientů (abstrakt 4530). Cílem intenzivnějšího follow-up je záchyt relapsu onemocnění ve fázi, která je ještě kurativně chirurgicky řešitelná. Studie zahrnovala 4 kohorty pacientů: 1/ pouze klinické kontroly (plus jednorázové CT po 12-18 měsících), 2/ klinické kontroly + CEA (á 3 měsíce první 2 roky, poté á 6 měsíců do 5 let), 3/ klinické kontroly + pravidelné CT (á 6 měsíců první 2 roky, poté ročně do 5 let), 4/ klinické kontroly + CEA (jako ve skupině 2) + pravidelné CT (jako ve skupině 3). Přestože intenzivní follow-up (zejména pomocí pravidelně prováděného CT vyšetření) skutečně přispělo k častějšímu záchytu rekurentního onemocnění v chirurgicky řešitelné fázi, celkové přežití sledovaných pacientů se v jednotlivých skupinách významněji nelišilo. Výjimkou byla pouze podskupina pacientů s levostrannými nádory tračníku, u kterých vedlo intenzivní follow-up k významnému prodloužení OS. Kombinace monitoringu CEA a pravidelného CT vyšetření přinesla překvapivě horší výsledky než follow-up pouze pomocí vyšetření CT.

U pacientů s lokalizovaným CRC bylo prezentováno rovněž několik podskupinových analýz, které hodnotily vliv vzácných mutací na dobu do relapsu (TTR) a na celkové přežití (OS). Zatímco výše uvedená subanalýza studie PETACC8 negativně prognostický význam vzácných variant mutací onkogenů RAS a BRAF neprokázala, v případě mutací nebo amplifikací onkogenů ERBB2 (detekovaných u cca 4 % pacientů s CRC stadia III) byl ve stejné studii negativně prognostický význam těchto alterací jednoznačně potvrzen (abstrakt 4590).

### Metastatické onemocnění

V rámci metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) byl jedním z nejvíce očekávaných bodů programu blok věnovaný rozdílům mezi pravostrannými a levostrannými nádory kolon. Úvodní prezentaci s názvem: „**Whose side are**

**you on?**“ přednesl prof. H.-J. Lenz (USA). Zopakoval, že obě části kolon pocházejí z vývojově odlišných zárodečných listů (midgut a hindgut), mají rozdílné cévní zásobení, inervaci, lymfatickou drenáž i mikroprostředí v lumen.<sup>(4)</sup> Hranice mezi oběma částmi tračníku se nachází na rozhraní proximálních dvou třetin a distální třetiny kolon transversum, nikoliv v oblasti lienální flexury, kam bývá mnoha autory nesprávně lokalizována. V pravé polovině tračníku se častěji vyskytují nízké diferencované karcinomy s mucinózní histologií, obvyklé je pokročilejší onemocnění, typická je diseminace do lymfatických uzlin a do peritonea (oproti klasické diseminaci do jater a do plic u levostranných nádorů). Zatímco u lokalizovaných forem nádorů je díky časté přítomnosti MSI-H prognóza pravostranných nádorů obvykle lepší než u nádorů levostranných, v případech relabujícího či diseminovaného onemocnění je u pravostranných nádorů díky vícero negativním prognostickým faktorům (nízká diferenciace, větší rozsah onemocnění, častější mutace BRAF atd.) popisováno výrazně horší celkové přežití, a tedy i horší prognóza.<sup>(5,6)</sup>

Otázku rozdílné efektivity cílené anti-EGFR, případně anti-VEGF terapie u nádorů pravého a levého tračníku měly zodpovědět analýzy hlavních randomizovaných klinických studií s cetuximabem a panitumumabem. Data ze studií s panitumumabem v první (studie PRIME a PEAK) a druhé (studie 181) linii léčby pacientů s wild-type RAS (wt-RAS) mCRC prezentoval prof. M. Peeters (Belgie).<sup>(7,8,9)</sup> Ve všech uvedených studiích byl potvrzen negativně prognostický vliv pravostranné lokalizace primárního nádoru na celkové přežití, a to bez ohledu na podávanou léčbu. Nejhorší přežití bylo dle očekávání pozorováno ve druhé linii léčby (studie 181). Analýza mutací onkogenů BRAF (mBRAF) potvrdila výraznou stranovou diferenci ve výskytu této mutace. Zatímco u pravostranných nádorů byla mBRAF potvrzena u cca 30 % pacientů, u nádorů levostranných byla tatož mutace detekována jen v necelých 5 % případech. I po odfiltrování vlivu mutace BRAF však negativně prognostický vliv pravostranné lokalizace perzistoval. Prof. E. Van Cutsem (Belgie) prezentoval analýzu studie CRYSTAL porovnávající efektivitu kombinace FOLFIRI s cetuximabem oproti chemoterapii FOLFIRI.<sup>(10)</sup> Stejně jako u ostatních studií vycházela stranová analýza z populace pacientů s wt-RAS mCRC. Mediány OS i PFS byly opět významně vyšší u nádorů levostranných, i přes negativně prognostický efekt však dosahovali pacienti s pravostrannými nádory při léčbě kombinací s cetuximabem vyšší četnosti léčebných odpovědí (RR) než pacienti léčení samotnou chemoterapií.

Tabulka č. 1: Studie FIRE-3 – Hodnoty ORR, PFS a OS u nádorů s levostrannou lokalizací<sup>(17)</sup>

Levostranné mCRC	wt-RAS		RAS/ BRAF wt	
	FOLFIRI + cet (n = 157)	FOLFIRI + bev (n = 149)	FOLFIRI + cet (n = 143)	FOLFIRI + bev (n = 139)
ORR, %	68,8	61,7	67,8	62,6
Poměr šancí, P	1,37 0,23		1,26 0,38	
PFS, měsíce	10,7	10,7	11,1	11,1
HR, P	0,90 0,38		0,89 0,37	
OS, měsíce	38,3	28,0	38,7	28,6
HR, P	<b>0,63</b> <b>0,002</b>		<b>0,62</b> <b>0,002</b>	

Retrospektivní analýzu randomizované klinické studie FIRE-3 (FOLFIRI + cetuximab vs. FOLFIRI + bevacizumab v 1. linii léčby pacientů s wt-RAS mCRC) se zaměřením na lokalizaci primárního nádoru představil prof. V. Heinemann (Německo).<sup>(11)</sup> I přes numerický hendikep (pouze 22% pacientů s pravostrannými nádory), který se více či méně objevoval ve všech prezentovaných studiích a který lze vysvětlit častější přítomností mutace KRAS a NRAS u nádorů pravého tračníku, byl i u této studie potvrzen evidentní negativně prognostický vliv pravostranné lokalizace na celkové přežití. Při analýze podskupiny pacientů s wild type RAS a současně wild type BRAF byly výsledky velmi podobné (tabulka č. 1).<sup>(17)</sup> Poslední prezentovanou studií byla rozsáhlá americká akademická studie CALGB/SWOG 80405 (FOLFOX nebo FOLFIRI + cetuximab versus FOLFOX nebo FOLFIRI + bevacizumab v 1. linii léčby pacientů s wt-RAS mCRC), kterou pro absenci prof. A. Venooka odprezentoval opět prof. H.-J. Lenze.<sup>(12)</sup> Výsledky v souladu s ostatními prezentovanými daty potvrdily prognostický vliv lokalizace primárního nádoru na celkové přežití. Dle prof. Lenze má však stranová lokalizace současně i význam prediktivní, který na straně jedné ukazuje na robustní efektivitu anti-EGFR terapie u nádorů levostranných, na straně druhé však zpochybňuje efektivitu této cílené léčby u nádorů pravostranných, kde by měl být dle prof. Lenze upřednostňován bevacizumab.

Po přednášce prof. Lenze následoval kontroverzní diskusní blok, v rámci kterého zazněly přednášky obhajující (prof. D. Arnold, Portugalsko) a zpochybňující (prof. A. Cervantes, Španělsko) důležitost vlivu lokalizace primárního nádoru

na strategii léčby mCRC. Jednoznačnou převahu souhlasných argumentů zdůraznil ve svém závěrečném vystoupení prof. J. Taberero (Španělsko), který potvrdil negativně prognostický vliv pravostranné lokalizace na celkové přežití i přežití bez progresu onemocnění. Při hodnocení prediktivního potenciálu nádorové lokalizace prof. Taberero vyzdvihl evidentní převahu anti-EGFR terapie nad terapií anti-VEGF u levostranných nádorů, a to ve všech sledovaných parametrech (PFS, OS i RR). U nádorů pravostranné lokalizace doporučil upřednostnění bevacizumabu před anti-EGFR terapií v 1. linii léčby mCRC, neboť tato léčba vede k dosažení vyššího PFS i OS. Jedinou potenciální výjimkou by mohla být situace hraničně resekalibilních metastáz pravostranného nádoru, kde by bylo možné využít šance na dosažení vyššího RR, kterou nabízí léčba cílená proti EGFR. Všichni diskutující se shodli na tom, že jednoznačnou limitací uvedených závěrů je retrospektivní vyhodnocení dat, které může výsledky do jisté míry zkrášlovat. Konzistentní závěry všech šesti provedených analýz však v každém případě ukazují na nutnost stratifikace pacientů dle lokalizace primárního nádoru ve všech nově designovaných klinických studiích.

V části věnované prediktivní diagnostice zazněly výsledky retrospektivní analýzy dat ze studie FIRE-3 se zaměřením na prediktivní potenciál mikro-RNA-31-3P (miR-31-3p) ve vztahu k odpovědi na anti-EGFR terapii (abstrakt 4570). Několik studií (včetně publikace českých autorů) prokázalo vyšší efektivitu anti-EGFR terapie a delší přežití bez progresu onemocnění u pacientů s nízkou expresí miR-31-3p.



ESMO 2016, Kodan

<sup>(13,14)</sup> S využitím cut-off z těchto studií byli pacienti ze studie FIRE-3 rozděleni do podskupin s nízkou a vysokou expresí miR-31-3p. Bylo potvrzeno, že pacienti s nízkou expresí miR-31-3p dosahovali signifikantně delšího PFS, OS i RR. Rovněž četnost časně regrese nádoru (early tumor shrinkage, ETS) a hloubka nádorové odpovědi (depth of response, DpR) byly u pacientů s nízkou expresí miR-31-3p statisticky významně vyšší.<sup>(15)</sup> Analýza současně potvrdila evidentní stranovou diferenci v expresi miR-31-3p (nízká hladina miR-31-3p u 73 % levostranných nádorů kolon oproti 39 % pravostranných, která do jisté míry vysvětluje rozdílné výsledky anti-EGFR léčby u obou nádorových lokalizací. Autoři uzavírají, že stanovení exprese miR-31-3p má evidentní prediktivní význam a umožňuje vyselektovat mezi pacienty s wt-RAS mCRC jedince s nejvyšší pravděpodobností dosažení časnější a hlubší odpovědi na léčbu cetuximabem.

Několik studií hodnotilo efektivitu jednotlivých cytostatik a preparátů cílené léčby v oblasti maintenance, neboli udržovací léčby pacientů s mCRC. Dr. Taieb v závěrečných highlights shrnul, že nejpoužívanějším režimem v maintenance je v současné době kombinace kapecitabinu s bevacizumabem, která vede k výrazně lepším výsledkům než léčba bevacizumabem v monoterapii.<sup>(16)</sup> Současně však upozornil na to, že přidaná hodnota bevacizumabu je v této situaci přinejmenším otázná.

V rámci léčby pokročilého mCRC u pacientů předlčených minimálně dvěma liniemi paliativní chemoterapie byly pre-

zentovány výsledky randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie fáze III s akronymem TERRA, která potvrdila prodloužení OS při léčbě preparátem **TAS 102** u asijské populace pacientů s mCRC, a etablovala tak roli TAS 102 v této indikaci (abstrakt 465PD). Naopak **nintedanib**, nadějný perorální multikinázový inhibitor VEGFR1-3, FGFR1-3 a PDGFR $\alpha/\beta$ , ve stejné indikaci selhal, když prokázal pouze mírné, i když statisticky signifikantní, prodloužení přežití bez progresu onemocnění (1,51 vs. 1,38 měsíce), nikoliv však prodloužení celkového přežití (studie fáze III LUME-Colon 1, abstrakt LBA20). Zajímavé závěry přinesla studie fáze III s označením CTG CO.23, která hodnotila vliv **napabucasinu**, perorálního inhibitoru kmenových buněk (resp. STAT3) u předlčených pacientů s mCRC (abstrakt 4540). Zatímco výsledky ITT analýzy byly negativní, v předem naplánované analýze podskupiny pacientů se STAT3 pozitivními tumory bylo prokázáno signifikantní prodloužení celkového přežití. Výsledky budou validovány v další studii fáze III, která aktuálně probíhá.

Budoucnost klinického testování moderních cílených léčiv u molekulárně definovaných podskupin pacientů představil na pilotních výsledcích studie **SPECTAcOLOR** prof. G. Folprecht (Německo, abstrakt 4580). SPECTAcOLOR (EORTC Screening Platform for Efficient Clinical Trial Access in Advanced CRC) je prospektivní evropský screeningový program, jehož podstatou je exaktní molekulární charakteristika vzorků nádorů zařazených pacientů pomocí metody sek-



venování nové generace (NGS). Cílem tohoto sofistikovaného programu je detekce mutací, které by pomohly nasměrovat pacienta do některé z právě probíhajících klinických studií s odpovídající cílenou léčbou. Prof. Folprecht prezentoval výsledky analýzy prvních 389 pacientů, z nichž u více než 20% byly nalezeny alterace, které jsou potenciálně terapeuticky ovlivnitelné (např. mutace genů BRAF, BRCA2, HER2, amplifikace HER2 a FGFR 1/2/3, MSI-H a další). Vzhledem k raritnímu výskytu většiny dosud známých terapeuticky ovlivnitelných molekulárních alterací je tato platforma ideálním nástrojem pro zrychlení a zefektivnění náboru pacientů do nových klinických studií s cílenou léčbou.

V rámci kongresu ESMO 2016 byla samozřejmě prezentována řada dalších zajímavých prací zabývajících se problematikou kolorektálního karcinomu, jejichž popis přesahuje rámec tohoto sdělení. Kromě pokroků v imunoterapii solidních nádorů (které velmi pravděpodobně povedou ke změnám léčebných algoritmů u nádorů plic, ORL a maligního melanomu) byla souhrnným mottem celého setkání zejména interdisciplinární spolupráce, která je zárukou správné péče o naše onkologické pacienty.

**MUDr. Radim Němeček**  
**KKOP MOÚ Brno**  
 e-mail: [nemecek@mou.cz](mailto:nemecek@mou.cz)

#### Literatura:

- Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* July 2016;JCO676049.
- Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):957-966.
- Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):862-873.
- Shen H, Yang J, Huang Q, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015;21(21):6470-6478.
- von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, et al. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(9):1607-1614.
- Price TJ, Beeke C, Ullah S, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer* 2015;121(6):830-835.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346-1355.
- Schwartzberg LS, Rivera F, Fasola G, Canon J-L, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2240-2247. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2240-2247.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706-4713.
- Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1466-1475.
- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-1075.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). *J Clin Oncol* 2014;32:5, (Suppl; Abstr LBA3).
- Mosakhani N, Lahti L, Borze I, et al. MicroRNA profiling predicts survival in anti-EGFR treated chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with wild-type KRAS and BRAF. *Cancer Genet* 2012;205(11):545-551.
- Mlcochova J, Faltejskova P, Nemecek R, Svoboda M, Slaby O. MicroRNAs targeting EGFR signalling pathway in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(10):1615-1624.
- Heinemann V, Stintzing S, Modest DP, Giessen-Jung C, Michl M, Mansmann UR. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2015;51(14):1927-1936.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-1422.
- Tejpar S, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3797. Published online October 10, 2016.

Záštitu nad kolokviem převzaly:

Univerzita Karlova | Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP  
Česká onkologická společnost ČLS JEP | Neuroonkologická sekce ČOS ČLS JEP  
3. lékařská fakulta UK

# Anonce



## „ 8. pražské mezioborové onkologické kolokvium “ Lékaři a sestry společně proti zhoubným nádorům

25. – 27. leden 2017

Clarion Congress Hotel Prague \*\*\*\*  
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

### Předběžný program kolokvia PragueONCO 2017:

**Středa 25. 1. 2017** | slavnostní zahájení, karcinom pankreatu, POST ASCO GI 2017

**Čtvrtek 26. 1. 2017** | state of the art, onkogynekologie, karcinom prsu, nádory gastrointestinálního traktu

**Pátek 27. 1. 2017** | nádory genitourinárního traktu, karcinom plic, melanom, nádory hlavy a krku

Pro rok 2017 rozšiřujeme nabídku aktivní účasti na kolokviu o možnost vystoupení na paralelních sympoziích věnovaných uvedeným tématům. Přihlášky je možné podávat do 30. 11. 2016 na webových stránkách [www.PragueONCO.cz](http://www.PragueONCO.cz). O přijetí přednášky budou autoři informováni do 31. 12. 2016.

### Paralelní sekce: neuroonkologická, paliativní, posterová, sesterská

Autoři posterů se mohou zabývat problematikou i mimo stanovená témata.

Vzdělávací akce bude zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařských a nelékařských pracovníků a účast na ní bude ohodnocena kredity.

we **make** media

Pořadatel a organizátor kolokvia:

We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475

e-mail: [info@wemakemedia.cz](mailto:info@wemakemedia.cz) / [www.PragueONCO.cz](http://www.PragueONCO.cz)



Diamantový partner

 NOVARTIS

Generální partner



# Levá vs. pravá – anatomická lokalizace primárního tumoru a její prognostický význam pro pacienty s mKRK - post ASCO 2016

| Michal Vočka, Luboš Petruželka  
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

## Souhrn

Téma lokalizace primárního tumoru u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mKRK) je v současné době široce diskutována. Pacienti s pravostrannými tumory mají oproti levostranným karcinomům výrazně horší prognózu, což je způsobeno rozdílnými molekulárními charakteristikami pravostranných tumorů (více mutací RAS a BRAF + hypermetylace). Celkové přežívání pacientů s *wt*-RAS mKRK s primárním tumorem vlevo je statisticky významně delší při podání cetuximabu v 1. linii ve srovnání s bevacizumabem. Vyšetřování stavu BRAF by mělo být prováděno současně s RAS u všech pacientů s metastazujícím KRK. Zejména u pravostranných *wt*-RAS by měla být cílená terapie volena s ohledem na stav genu BRAF, ev. metylační stav, pokud je k dispozici.

**Klíčová slova:** kolorektální karcinom, lokalizace, prognóza, anti-EGFR

Problematika rozdílné biologické povahy karcinomů střeva, které vycházejí z pravého kolon ve srovnání s karcinomy levého kolon a s tím související rozdílné výsledky léčby včetně přežívání, je v současné době široce diskutovaným tématem. V rámci „ASCO Annual Meeting 2016“ bylo tomuto tématu věnováno několik přednášek.

**Prof. Alan Venook** prezentoval výsledky subanalýzy lokalizace primárního tumoru u pacientů studie CALGB/SWOG 80405. Tato studie neprokázala statisticky významný rozdíl v celkovém přežití a čase do progresu při podání kombinace FOLFOX nebo FOLFIRI plus cetuximab oproti kombinaci s bevacizumabem v 1. linii léčby pacientů s me-

tastazujícím kolorektálním karcinomem s divokým typem KRAS (ASCO 2014). Za karcinomy pravého kolon byly považovány karcinomy slepého střeva, vzestupného tračníku a hepatální flexury (N = 732 pacientů). Karcinomy levého kolon byly lokalizovány ve splenické flexuře, sestupném tračníku a esovitě kličce (N = 293 pacientů). Karcinomy příčného tračníku byly z analýzy vyřazeny (dle prof. Venooka by přidání do skupiny levého nebo pravého kolon vedlo ke stejným výsledkům).

Medián celkového přežití byl u pacientů s karcinomem levého kolon statisticky významně delší, a to 33,3 měsíce oproti pacientům s karcinomem pravého kolon 19,4 měsíce (p value < 0,0001). Medián celkového přežití v rameni s cetuximabem dosáhl u pacientů s levostranným karcinomem 36,0 měsíců (N = 376) oproti 31,4 měsícům v rameni s bevacizumabem (N = 143; p value < 0,0001). Podobný trend byl zaznamenán i v čase do progresu (12,4 pro cetuximab vs. 11,2 měsíce pro bevacizumab). U pravého kolon byl zaznamenán rozdíl mediánu celkového přežití 16,7 měsíce v rameni s cetuximabem a 24,2 měsíce v rameni s bevacizumabem. Obdobně byl zaznamenán i rozdíl v čase do progresu 7,8 měsíce v rameni s cetuximabem vs. 9,6 měsíce v rameni s bevacizumabem.

V plánu jsou analýzy kompletního stavu RAS, BRAF a metylačního stavu (CIMP), které by měly ovlivnit výsledky OS a PFS, zejména v oblasti pravého kolon, kde je jejich výskyt častější. Mutační stav RAS a BRAF může být i častějším vysvětlením rozdílu v účinnosti bevacizumabu a cetuximabu u karcinomů pravého kolon<sup>(1)</sup>.

**Prof. Deborah Shrag** prezentovala rozdílné výsledky přežívání pacientů, kteří byli diagnostikováni v letech 2007–



2011 s lokalizovaným a generalizovaným karcinomem kolon v závislosti na lokalizaci primárního tumoru. Tyto výsledky vycházely z 18 registrů SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results). Za karcinomy pravého kolon byly považovány karcinomy slepého střeva, vzestupného tračnicku, hepatální flexury a příčného tračnicku. Karcinomy levého kolon byly lokalizovány ve splenické flexuře, sestupném tračnicku a esovitě kličce.

U pacientů s generalizovaným KRK s primárním tumorem lokalizovaným vpravo (N = 7 579 pacientů) byl medián celkového přežití 8,7 měsíce oproti 17,0 měsícům u pacientů s primárním tumorem lokalizovaným vlevo (N = 4 784). U pacientů s ca rekta byl medián 15,5 měsíce (N = 4 392). U pacientů s primárním tumorem lokalizovaným vpravo bylo 3leté přežití 16 oproti 27 % vlevo a 26 % u karcinomů rekta. U pacientů s lokálně pokročilým KRK stadia III s primárním tumorem lokalizovaným vpravo (N = 13 748 pacientů) byl medián celkového přežití 59 měsíců. U pacientů s primárním tumorem lokalizovaným vlevo (N = 6 394) a s karcinomem rekta (N = 5 745) nebylo mediánu dosaženo, 3leté přežití však bylo 71 % u levostranných karcinomů a 70 % u karcinomů rekta oproti 62 % u pravostranných karcinomů.

Na této velké kohortě pacientů byl opět potvrzen prognostický význam lokalizace primárního tumoru u pacientů s generalizovaným KRK i pacientů s lokálně pokročilým KRK stadia III. Tato asociace je u pacientů stadia III menší než u stadia IV a u stadia II již zcela chybí <sup>(2)</sup>.

**Prof. Michael S. Lee** prezentoval výsledky molekulární analýzy pacientů s generalizovaným KRAS *wt*-KRK rezistentním na 5-fluorouracil, léčených v rozmezí srpna 2010 a října 2013 v MD Anderson (N = 198 pacientů). Byla doplněna sekvenční analýza (RAS, BRAF a PIK3CA), CIMP (MINT1, MINT2, MINT3, p14, p16, hMLH1) a mikrosatelitová stabilita (imunohistochemicky a PCR). Toto data byla porovnáována s celkovým přežíváním pacientů.

Mikrosatelitová instabilita byla zjištěna u 16,1 % pacientů s pravostranným karcinomem oproti 2,8 % u levostranného (p value = 0,026). Mutace genu BRAF byla prokázána u 36,1 % pravostranných karcinomů oproti 10,3 % levostranných (p value = 0,00003) a podobně CIMP high 38,1 vs. 20,7 % (p value = 0,015). Tyto faktory byly asociovány i s celkovým přežíváním pacientů. Pravostranné karcinomy (N = 47) byly asociovány s horšími výsledky anti-EGFR terapie (čas do progresu 6,5 měsíce u levo-

stranných vs. 4,7 měsíce u pravostranných; HR 1,56; p value = 0,040). Mnohem významněji však byl s výsledky anti-EGFR terapie asociován mutační stav NRAS (7,2 vs. 4,4 měsíce; HR = 2,12; p value = 0,006), BRAF (6,5 vs. 2,8 měsíce; HR = 2,14; p value = 0,004) a CIMP (6,5 vs. 4,0 měsíce; HR = 2,38; p value = 0,0006). Dle molekulární subtypizace jsou pravostranné karcinomy častěji imunitním subtypem (CMS 1,49 vs. 8 % levostranných) a metabolickým (CMS 3,9 vs. 3 % levostranných).

Pravostranné KRK jsou asociovány s vyšším procentem BRAF mutací, hypermetylačním stavem, ovlivňujícím řadu genů včetně amfregulinu a epiregulinu, a molekulárními subtypy CMS1 a 3, což je asociováno s horšími výsledky anti-EGFR terapie <sup>(3)</sup>.

### Závěr

Pacienti s metastazujícím KRK s primárním tumorem lokalizovaným vpravo mají oproti levostranným karcinomům výrazně horší prognózu. Toto je způsobeno rozdílnými molekulárními charakteristikami pravostranných tumorů (více mutací RAS a BRAF + hypermetylace). Celkové přežívání pacientů s *wt*-RAS mKRK s primárním tumorem vlevo je statisticky významně delší při podání cetuximabu v 1. linii ve srovnání s bevacizumabem. Vyšetřování stavu BRAF by mělo být prováděno současně s RAS u všech pacientů s metastazujícím KRK. Zejména u pravostranných *wt*-RAS by měla být cílená terapie volena s ohledem na stav genu BRAF, ev. metylační stav, pokud je k dispozici.

**MUDr. Michal Vočka,**  
**prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.**  
 Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha  
 e-mail:michal.vočka@vfn.cz

### Literatura

1. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1<sup>o</sup>) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 2016; 34(suppl. abstr. 3504).
2. Schrag D, Weng S, Brooks G, et al. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. J Clin Oncol 2016; 34(suppl. abstr. 3505).
3. Lee MS, Advani SM, Morris J, et al. Association of primary (1<sup>o</sup>) site and molecular features with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of metastatic colorectal cancer (mCRC) after anti-epidermal growth factor receptor (αEGFR) therapy. J Clin Oncol 2016; 34(suppl. abstr. 3506).

# WCIGIC 2016: nová data o cetuximabu – studie TAILOR<sup>(1)</sup>

‡ Eva Sedláčková

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

## Souhrn

Cetuximab v kombinaci s FOLFOX je vysoce účinným prvoliniovým režimem u pacientů s wt-RAS mCRC a tento režim výrazně zlepšuje PFS, OS i ORR. Tolerabilita kombináčního režimu byla v souladu s předchozími studiemi.

**Klíčová slova:** cetuximab, FOLFOX4, wt-RAS, mCRC

Na letošním červnovém světovém kongresu o gastrointestinálních nádorech v Barceloně byl kolorektální karcinom opět jedním z nosných témat. V této oblasti zaujala čínská randomizovaná studie fáze III TAILOR autorů ze Šanghajské univerzity, porovnávající účinnost a bezpečnost režimu cetuximab + FOLFOX4 vs. FOLFOX4 v první linii léčby čínských nemocných s RAS wild type (wt) metastatickým kolorektálním karcinomem.

## Východiska

Předchozí data ze studií CRYSTAL<sup>(2)</sup> (fáze III) a OPUS<sup>(3)</sup> (fáze

II) potvrdila kombinaci cetuximabu s chemoterapií FOLFIRI nebo FOLFOX jako standardní pro prvoliniovou léčbu wt-RAS mCRC. Rovněž ve studii CALGB/SWOG 80405<sup>(4)</sup> (fáze III) v rameni cetuximab + FOLFOX byl medián OS o 3,5 měsíce delší oproti kombinaci s bevacizumabem.

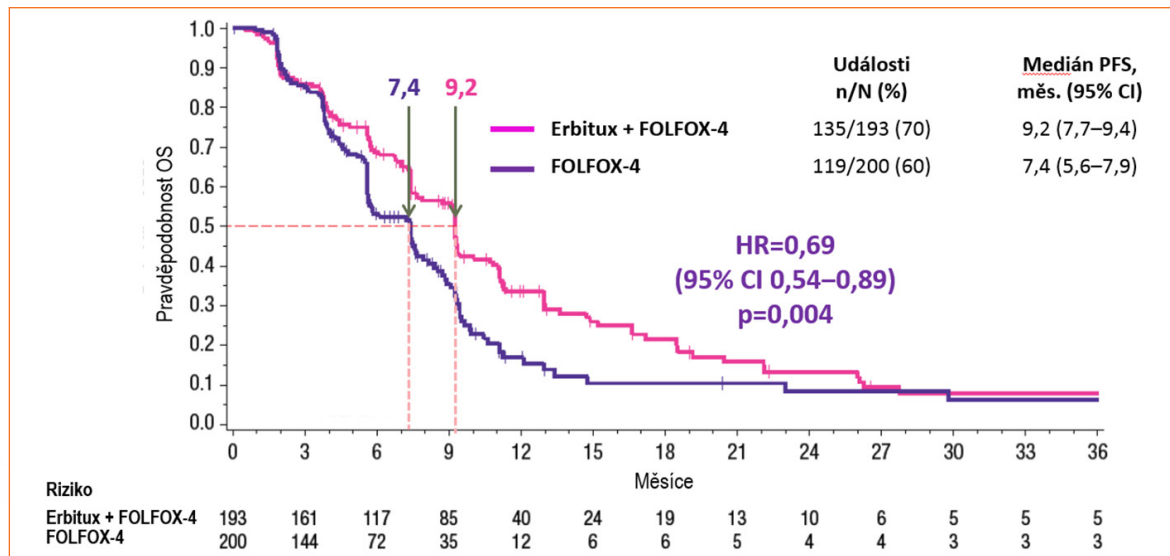
Studie TAILOR je první prospektivní studií fáze III pro kombinaci cetuximab + FOLFOX4 v první linii wt-RAS mCRC.

## Uspořádání studie

Pacienti byli randomizováni 1 : 1 do ramene A (cetuximab + FOLFOX4) a ramene B (samotný FOLFOX4) a léčeni do progrese choroby, nebo do nepřijatelné toxicity terapie. Dále bylo sledováno celkové přežití.

Primárním cílem bylo sledování času do progrese PFS (nezávislou komisí podle RECIST 1.0), cílovým HR bylo 0,70. Sekundárními cíli byly frekvence odpovědí (ORR), celkové přežití (OS), bezpečnost a tolerabilita.

Graf č. 1: Studie TAILOR – prodloužení mediánu PFS



Vysvětlivky: HR = poměr rizik, hazard ratio; PFS = doba do progrese onemocnění. / Zdroj: Qin S, et al. WCGC 2016; abstr. No. 0–025.

Režim FOLFOX4 byl ve studii standardní, cetuximab v rameni A byl podáván 400 mg/m<sup>2</sup> v 1. den, poté týdně 250 mg/m<sup>2</sup>.

Do studie vstupovali čínští nemocní s potvrzenou diagnózou wt-RAS mCRC, nepředlčení pro metastatické onemocnění, neresekabilní, alespoň s jednou měřitelnou lézí, ECOG PS 0 nebo 1. Vylučovací kritéria byla standardní.

Randomizováno a léčeno bylo 393 wt-RAS nemocných: 193 v rameni A, 200 v rameni B. Charakteristika nemocných v obou ramenech byla vyvážená stran pohlaví, věku, ECOG PS, předchozí adjuvantní terapie i počtu metastatických míst.

### Výsledky

Primární cíl studie byl splněn, cetuximab + FOLFOX4 prodloužil medián PFS proti samotnému FOLFOX4 na 9,2 vs. 7,4 měsíce s 31% snížením rizika progresse (graf č. 1).

Rovněž hodnota ORR byla signifikantně vyšší v rameni A s cetuximabem, 61,1 vs. 39,5% u FOLFOX samotného. Výše ORR 61% je v souladu s jinými studiemi.

Medián celkového přežití dosáhl v rameni A s cetuximabem 20,7 měsíce, v rameni B 17,8 měsíce, HR = 0,76, tj. 24% snížení rizika úmrtí (graf č. 2). Finální výsledky OS budou dle předpokladů známy koncem roku 2016, po dosažení 320 událostí.

Tolerabilita kombinace cetuximab + FOLFOX4 byla v souladu s předchozími studiemi, incidence nežádoucích příhod byla v mezích očekávání. Pouze dávky FOLFOX4 v rameni A musely být častěji redukovány z důvodu častějších neutropenií. Zajímavé je, že absolutní výskyt neutropenie a leukopenie v kontrolním rameni v čínské populaci byl obecně vyšší než v globálních studiích.

### Diskuse

Při srovnání s předchozími studiemi s cetuximabem jsou hodnoty mediánů PFS a OS ve studii TAILOR numericky nižší.

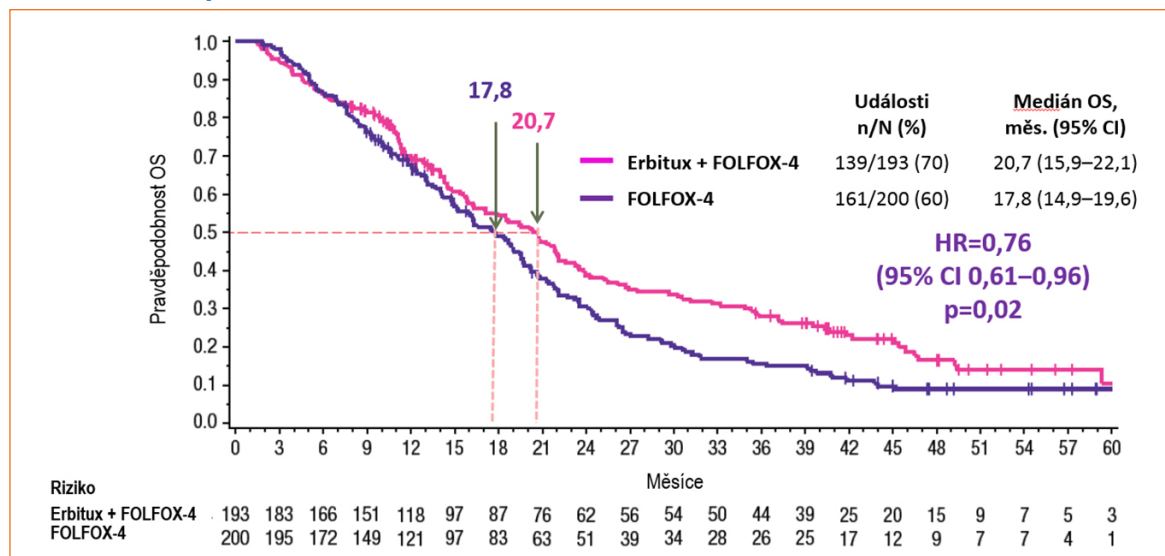
Tuto skutečnost lze vysvětlit rozdílným výkonnostním stavem zařazených nemocných, nedodržením intenzity léčby a nízkým podílem nemocných s následnými liniemi terapie.

Ve studii TAILOR mělo 67% nemocných ECOG PS 1, ve studii CRYSTAL jich bylo méně než 45%.

Významná část pacientů ve studii TAILOR nedostala plnou dávku chemoterapie. U oxaliplatinu RDI menší než 80% mělo 37% nemocných v rameni cetuximab + FOLFOX a 32% v rameni s FOLFOX. Méně než 80% RDI 5FU mělo 55% nemocných v rameni cetuximab + FOLFOX a 40% nemocných v rameni s FOLFOX.

Pouze menšina pacientů ze studie TAILOR byla léčena v následných liniích, 46,6% v rameni cetuximab + FOLFOX

Graf č. 2: Studie TAILOR – prodloužení mediánu OS



Vysvětlivky: HR = poměr rizik, hazard ratio; OS = celkové přežití, overall survival. / Zdroj: Qin S, et al. WCGC 2016; abstr. No. 0–025.



Tabulka č. 1: Studie TAILOR – bez nových či neočekávaných nežádoucích účinků

Nejčastější NÚ stupně $\geq 3$ v modifikované skupině pacientů ( $> 5\%$ incidence v jednom z ramen)		
	Erbitux + FOLFOX-4 (n = 194)	FOLFOX-4 (n = 199)
<b>Termíny dle MedDRA</b>		
• Neutropenie*	120 (61,9)	86 (43,2)
• Leukopenie*	52 (26,8)	42 (21,1)
• Rash	27 (13,9)	0
• Únava	25 (12,9)	19 (9,5)
• Hypokalemie	20 (10,3)	8 (4,0)
• Trombocytopenie	20 (10,3)	13 (6,5)
• Hypomagnezemie	16 (8,2)	2 (1,0)
• Kožní exantém	14 (7,2)	0
• Stomatitida	12 (6,2)	1 (0,5)
• Průjem	11 (5,7)	4 (2,0)
• Selhání kostní dřeně	9 (4,6)	12 (6,0)
<b>Sdružené kategorie</b>		
• Kožní reakce		
• Jakékoli	50 (25,8)	0
• Vyrážka podobná akné	46 (23,7)	0
• Reakce na infuzi	19 (9,8)	12 (6,0)

**Vysvětlivky:** \* Absolutní výskyt neutropenie a leukopenie v kontrolním rameni v čínské populaci byl obecně vyšší než v globálních studiích.  
Zdroj: Qin S, et al. WCGC 2016; abstr. No. 0–025.

a 46,0 % ve FOLFOX rameni. Nižší používání následných linií lze přičíst úhradovým a ekonomickým omezením v Číně.

Plánované subanalýzy (časná odpověď nádoru, hloubka odpovědi, lokalizace primárního nádoru) by mohly přinést více informací a vysvětlení k výsledkům studie.

Nicméně pozitivní data ze studie TAILOR potvrzují výsledky z předchozích velkých randomizovaných studií fáze III (CRYSTAL, CALGB, FIRE-3) a upevňují pozici cetuximabu jako standardu léčby v kombinaci se standardními režimy FOLFIRI/FOLFOX v 1. linii léčby wt-RAS mCRC. RAS testová-

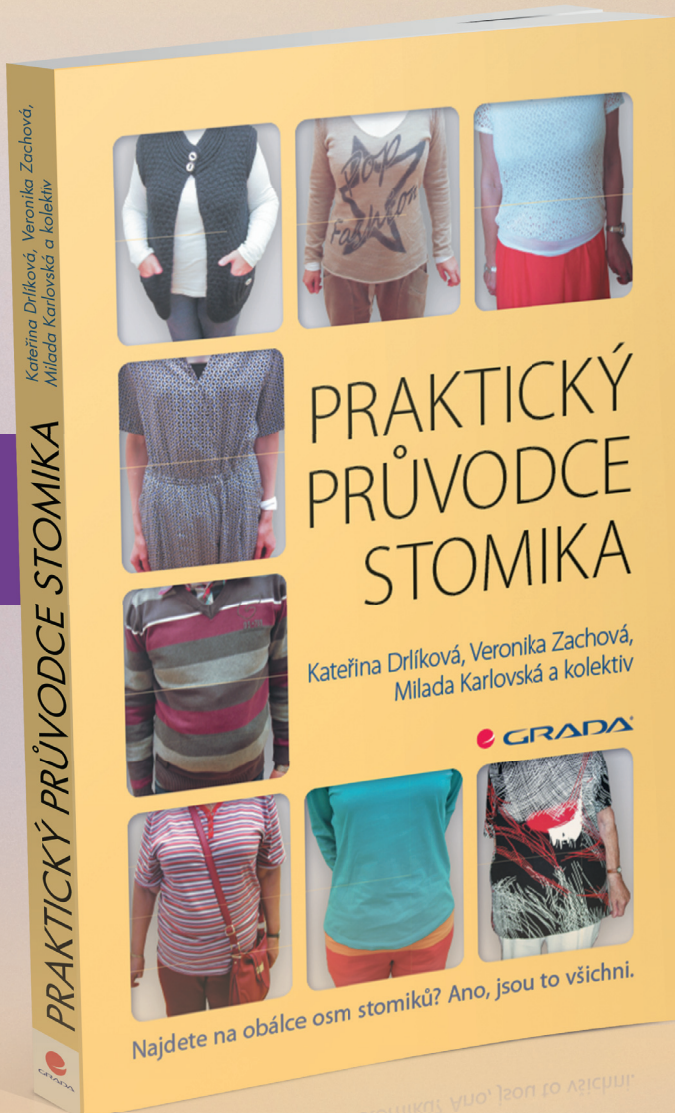
ní je nezbytné pro výběr pacientů, kteří budou mít z léčby cetuximab + chemoterapie klinický přínos.

**MUDr. Eva Sedláčková, MBA**  
Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha  
e-mail: [eva.sedlackova@vfn.cz](mailto:eva.sedlackova@vfn.cz)

#### Literatura

1. Qin S, et al. WCGC 2016; abstr. No. 0–025.
2. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2015; 33: 692–700.
3. Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer 2015; 51: 1243–1252.
4. Lenz H et al. Ann Oncol 2014; 25(Suppl. 4): abstr. No. 5010.

# ŽIVOT SE STOMÍÍ



## Praktický průvodce stomika

*Kateřina Drlíková  
Milada Karlovská  
Veronika Zachová*

**196 stran, 219 Kč**

# Deponování vzorků nádorové tkáně od pacientů s kolorektálním karcinomem – způsob urychlení vyšetření mutací RAS

| Aleš Ryška

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové

V současné době již asi nikdo nepochybně koncept personalizovaného přístupu k systémové léčbě většiny maligních nádorů, karcinom tlustého střeva a konečníku nevyjímá. Tento koncept je mj. možné uplatňovat díky rozvoji nových, tzv. cílených či biologických léků, které jsou namířeny proti uzlovým bodům různých signálních drah, na jejichž zachovalé funkčnosti jsou nádorové buňky závislé. U části kolorektálních karcinomů je klíčovou aktivací signální dráhy iniciované stimulací membránového receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Dimerizace EGFR na membráně nádorových buněk vede k jejich zvýšené proliferaci, zablokování apoptózy, ke spuštění proangiogenní signalizace, zvýšené motilitě a metastatickému potenciálu nádoru. Blokování EGFR pomocí terapeutických monoklonálních protilátek (cetuximabu a panitumumabu) je jednou z cest, jak zastavit nádorový růst a dosáhnout regrese onemocnění. Tato terapie však nezabírá u všech pacientů. Při hledání markerů identifikujících ty nemocné, kteří profitují z léčby, byly zpočátku vkládány naděje do imunohistochemického průkazu membránové exprese EGFR. Testování vzorku nádoru, který je tak jako tak zpracován v rámci standardního histopatologického vyšetření, bylo poměrně snadné, rychlé a nepříliš nákladné. Bohužel, po nedlouhé době se ukázalo, že imunohistochemicky detekovaná exprese EGFR nepredikuje úspěch léčby a frekvence odpovědi je v zásadě stejná v podskupinách nádorů s expresí EGFR i bez ní.

Teprve v roce 2006 byly publikovány první práce, které naznačují, že hlavní význam pro efekt anti-EGFR léčby nemá exprese samotného receptoru na povrchu nádorových buněk, ale přítomnost či absence aktivační mutace

genu KRAS, o které bylo již dlouho známo, že se vyskytuje u části kolorektálních karcinomů (dle různých studií mezi 40 a 60 %). Právě konstitutivní aktivace mutovaného KRAS vyústí v trvale „zapnutou“ signalizaci v EGFR dráze bez ohledu na terapeutické blokování receptoru. Jako klíčové pro selekci pacientů vhodných pro indikaci anti-EGFR léčby se proto prosadilo molekulárně genetické testování mutací KRAS ve vzorcích nádorové tkáně. Tento koncept byl ještě v posledních letech doplněn o rozšíření testování obdobných mutací, jaké jsou nacházeny jak v genu KRAS, taktéž v genu NRAS, který je z větší části s KRAS homologní. Mutace NRAS, byť jsou v kolorektálním karcinomu významně méně časté, mají zcela identický prediktivní význam pro identifikaci pacientů, kteří nebudou profitovat z anti-EGFR terapie.

Koncept testování mutací genů RAS (KRAS a NRAS) u kolorektálních karcinomů před zahájením systémové léčby se tak etabloval jako rutinní postup také v rámci České republiky. Vznikla síť laboratoří patologie, které toto vyšetření poskytují (tzv. referenční laboratoře), a také plátcí péče přijali za vlastní koncept prediktivní diagnostiky. Klíčovými faktory pro kvalitu testování v referenčních laboratořích jsou mj. jeho přesnost a rychlost. První zmínovaný faktor lze na jednotlivých pracovištích průběžně ověřovat pomocí mechanismů interní kontroly kvality (paralelní vyšetřování kontrolních vzorků, tj. pozitivních a negativních kontrol) a také účasti v mezinárodních programech, tzv. externího hodnocení kvality (EHK), kdy každá laboratoř obdrží k vyšetření několik slepých vzorků a výsledky testování jsou potom nezávisle anonymně posouzeny organizátorem. Je jistě potěšující zprávou,



že české a moravské referenční laboratoře se programů EHK účastní bez výjimky a dosahují trvale vynikajících výsledků.

Druhým kritickým momentem pro testování je rychlost, resp. délka vyšetření. Na tomto místě je nutno zdůraznit, že celková délka vyšetření závisí na dvou faktorech: na délce vlastního molekulárního vyšetření a délce sekvence logistických kroků, které vyšetření doprovázejí.

#### Celou situaci lze nejlépe osvětlit dvěma příklady:

**1.** Situace nemocného operovaného v rámci centra s vlastní referenční laboratoří – vzorek je vyšetřen na patřičném pracovišti patologie, následně při projednání nemocného v rámci multidisciplinárního týmu je patolog požádán o doplnění testování mutací RAS. Vzorek, který je k dispozici na místě, je otestován a výsledek je onkologovi k dispozici v horizontu několika málo dnů.

**2.** Nemocný je operován ve spádové nemocnici a resekát je vyšetřen na oddělení patologie, které ale není zároveň referenční laboratoří. V takovém případě je nutné vzorek poté, co je pacient projednán na multidisciplinárním týmu, zaslat z primární patologie do referenční laboratoře. Tam proběhne vyšetření RAS a výsledek se následně cestou primární patologie dostává ošetřujícímu onkologovi. V rámci tohoto scénáře je kritickým momentem komunikace mezi jednotlivými účastníky celého systému. Pokud pacient před zahájením systémové onkologické léčby cestuje mezi několika poskytovateli zdravotní péče, nebo pokud komunikace mezi jednotlivými odbornostmi nefunguje dobře (např. chybí informace o tom, v které primární laboratoři byl resekát s nádorem vyšetřen), může velmi snadno dojít k významnému prodloužení. Celková doba mezi vznesením požadavku na vyšetření RAS a výsledkem testu tak může dramaticky narůst (v extrémních případech až několikanásobně).

Zatímco délka vlastního vyšetření je dána konkrétní metodikou testování (Sangerova sekvenace, next-generation sequencing, RT-PCR) a nelze ji významně zkrátit, u logistiky vzorku lze jistě přijmout opatření k optimalizaci celého postupu. Při hledání faktorů, které nejvíce prodlužují dobu mezi žádostí o vyšetření RAS ze strany onkologa a výsledkem testu, se ukázalo, že významnou roli v celém procesu hraje doba nutná na zjištění, kde je uložen tkáňový bloček s nádorem, a následně kroky spojené s vyhledáním bločku a jeho odesláním do referenční laboratoře.

Chceme-li nalézt způsob, jak tuto dobu zkrátit, je nutné vžít se do role onkologa, který se poprvé setkává s pacientem s metastatickým kolorektálním karcinomem. V častu nepříliš bohaté zdravotní dokumentaci, se kterou pacient přichází, je sice vždy k dispozici výsledek histologie, občas však jen ve formě výpisu, tedy bez informace, ve které konkrétní laboratoři bylo provedeno histopatologické vyšetření. Sám pacient také netuší, kam jeho operátor odeslal resekát. Onkolog proto musí kontaktovat chirurga a zjistit, kde bylo provedeno histopatologické vyšetření. Následně se musí obrátit na patologii a vyžádat si odeslání bločku na vyšetření, přičemž nemá žádnou kontrolu nad tím, zda a jak rychle byl vzorek doopravdy odeslán.

Abychom tuto pro onkologa časově dosti náročnou anabázi eliminovali, zkusili jsme předejít nutnosti vyžádání bločku tím, že spádové pracoviště patologie odesílá bloček s nádorem proaktivně automaticky do referenční laboratoře. Zde zatím neproběhne samotné testování (u části pacientů by bylo zbytečné a takový postup by byl ekonomicky neefektivní). Laboratoř pouze morfologicky ověří, že vzorek je vyhovující (jeden standardní histologický preparát) a bloček je zde následně deponován.

#### Odesílající pracoviště patologie obdrží zprávu ve zhruba následujícím znění:

Pro budoucí vyšetření mutací RAS byly na naše pracoviště zaslány 2 bločky (XXXX/16) z oddělení patologie v ABCDE. Mikroskopicky se jedná o stěnu tlustého střeva, která je infiltrována až na zevní hranici *tunica muscularis propria* strukturami středně diferencovaného invazivního intestinálního adenokarcinomu.

Vzorek je dostatečný pro budoucí vyšetření mutačního stavu nádoru. Bloček bude na našem pracovišti deponován pod číslem YYYY/16 a vyšetření RAS bude případně provedeno na žádost ošetřujícího onkologa.

Zpráva s tímto zněním se cestou primární patologie dostane do dokumentace pacienta a kterýkoli ošetřující onkolog, který bude o pacienta následně pečovat, tak ihned bude vědět, na kterou referenční laboratoř se má obrátit se žádostí o testování. Následně stačí zaslat (např. faxem) do této laboratoře žádost o vyšetření mutací RAS a vzhledem k tomu, že bloček je již v archivu pracoviště deponován, je výsledek k dispozici během několika dní a je odeslán ihned tomu onkologovi, který si vyžádal vyšetření.

Klíčová je správná selekce případů, které mají být zaslá-

ny k deponování. Bohužel, patolog často nemá v době vyšetření resekátu k dispozici informaci, zda má pacient metastatické onemocnění a zda tedy je, či brzy bude kandidátem systémové léčby. Proto byla zvolena strategie, že k deponování jsou vybírány případy dle morfologického nálezu během vyšetření resekátu. Zaslány jsou tak všechny nádory stadia III, tedy lokálně pokročilé nádory prorůstající skrz *tunica muscularis propria* do tuku, popřípadě menší nádory s metastatickým postižením uzlin. Oba parametry může patolog posoudit nezávisle na dodaných klinických informacích.

V říjnu 2015, po roce úspěšného pilotního provozu tohoto systému (zatím testovaného v rámci spolupráce s jediným regionálním pracovištěm patologie), byly zkušenosti z Fingerlandova ústavu patologie nabídnuty k využití kterékoli referenční laboratoři. K současnému datu (září 2016) bylo již takto v archivu Fingerlandova ústavu patologie z této jediné primární laboratoře deponováno 138 případů a program začínáme rozšiřovat i do dalších spolupracujících nemocnic. Dle pozitivní zpětné vazby onkologů skutečně nastavený postup zkracuje dobu čekání na výsledek vyšetření RAS. U více než 90 % případů by tak mělo být reálně nabídnout výsledek vyšetření mutací RAS ve lhůtě max. 10 pracovních dní od vystavení požadavku onkologem.

prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.  
Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN, Hradec Králové  
e-mail: ryskaale@gmail.com

## Literatura

1. Lievre A, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66(8): p. 3992–3995.
2. Lee KH, et al. KRAS discordance between primary and recurrent tumors after radical resection of colorectal cancers. *J Surg Oncol* 2015; 111(8): p. 1059–1064.
3. Laurent-Puig P, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): p. 5924–5930.
4. Knijn N, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 104(6): p. 1020–1026.
5. de Macedo MP, et al. RAS mutations vary between lesions in synchronous primary colorectal cancer: testing only one lesion is not sufficient to guide anti-EGFR treatment decisions. *Oncoscience* 2015; 2(2): p. 125–130.
6. Cejas P, et al. Analysis of the concordance in the EGFR pathway status between primary tumors and related metastases of colorectal cancer patients: implications for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12(2): p. 124–131.
7. Modest DP, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol* 2016; 27(9): p. 1746–1753.
8. Hsu HC, et al. Mutations of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget* 2016; 7(16): p. 22257–22270.
9. Barresi V, Bonetti LR, Bettelli S. KRAS, NRAS, BRAF mutations and high counts of poorly differentiated clusters of neoplastic cells in colorectal cancer: observational analysis of 175 cases. *Pathology* 2015; 47(6): p. 551–556.
10. Meriggi F, et al. The Emerging Role of NRAS Mutations in Colorectal Cancer Patients Selected for Anti-EGFR Therapies. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9(1): p. 8–12.
11. De Roock W, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): p. 753–762.

# Cetuximab v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Igor Richter<sup>1,2</sup>, Josef Dvořák<sup>2</sup>, Pavol Biath<sup>3</sup>, Peter Hromádka<sup>3</sup>, Jiří Škach<sup>3</sup>, Jiří Bartoš<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

<sup>2</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>3</sup>Chirurgické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

## Úvod

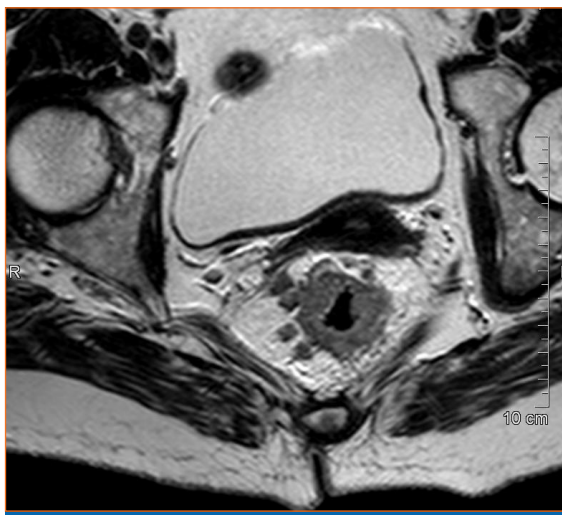
Kolorektální karcinom představuje závažný celospolečenský zdravotní i ekonomický problém. Incidence onemocnění má trvale stoupající charakter. Česká republika bohužel patří mezi země s nejvyšší incidencí tohoto závažného onemocnění. Přibližně u čtvrtiny pacientů jsou vzdálené metastázy přítomny již při diagnóze a nejméně v polovině případů dochází ke vzniku metastatické diseminace později. Nejčastějším místem výskytu metastáz u karcinomu tlustého střeva a konečníku jsou játra. Jedině chirurgické odstranění jaterních ložisek zajistí dlouhodobou kompletní remisi onemocnění. U části pacientů lze podáním systémové onkologické terapie zvýšit pravděpodobnost následné chirurgické resekce. Cílem této léčby je tedy dosažení co největší léčebné odpovědi. Kazuistika prezentuje pacientku s generalizací karcinomu konečníku do jater a plic, která byla recentně léčená na našem oddělení systémovou léčbou FOLFOX + cetuximab.

## Popis případu

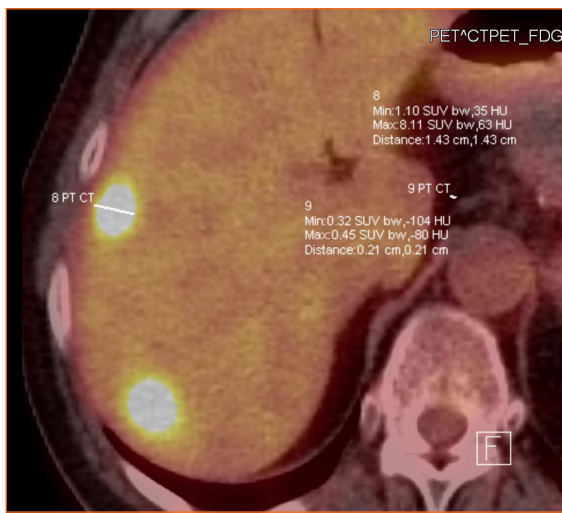
Pacientka XX (narozena v roce 1950) byla vyšetřena v únoru 2016 na chirurgické ambulanci pro 3–4 měsíce trvající tlaky v konečníku, potíže s defekací, opakovaně měla krev ve stolici. Již při klinickém vyšetření byl zjištěn v konečníku miskovitý tumor. U pacientky byla provedena kolonoskopie s nálezem tumorového postižení dolního rekta, histologicky potvrzen invazivní tubulární karcinom, grade III. Pacientka byla odeslána na naši onkologickou ambulanci k naplánování došetření. Podle MRI se jednalo o tumor rekta délky 8 cm, dolní okraj s infiltrací anorekta, patologické uzliny v mesorektu, T3a (mrf-) N1 (obrázek č. 1).

Na CT vyšetření nález dvou suspektních ložisek v oblasti plic (segment S6 vpravo: 11 mm, segment S3 vlevo: 7 mm) a dvou ložisek v játrech (pravý lalok: 19 a 13 mm), metastatický charakter ložisek byl následně potvrzen na PET/CT (obrázek č. 2) – uzavřeno jako T3a N1 M1 (PUL, HEP), klinické stadium IV.

Obrázek č. 1: Vstupní MRI pánve



Obrázek č. 2: Vstupní PET/CT – postižení jater



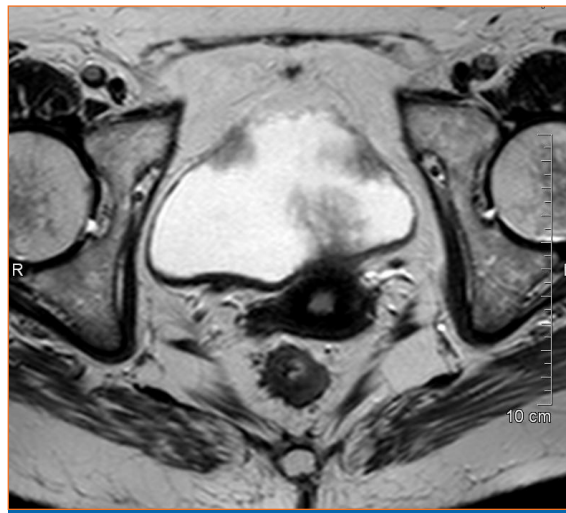


V anamnéze byla pacientka léčená pro nekomplikovanou arteriální hypertenzi, celkový performance status 0. Z biopsie bylo provedeno vyšetření stavu mutace RAS genu a zjištěná nemutovaná forma. Po konzultaci pacientky v rámci multidisciplinárního týmu bylo rozhodnuto o provedení profylaktické stomie a následně došlo k zahájení systémové léčby. U pacientky jsme indikovali režim FOLFOX v kombinaci s cetuximabem (viz diskuze). Léčba probíhala od dubna do srpna 2016, celkem se jednalo o osm cyklů (7 x FOLFOX + cetuximab, 1 x samotný cetuximab). Po šestém cyklu došlo u pacientky k rozvoji febrilní neutropenie, bez nutnosti hospitalizace. Další projevy hematologické toxicity jsme nepozorovali. Po prvním cyklu jsme dále pozorovali nevolnost i opakované zvracení s nutností zesílení antiemetické terapie, a to s dobrým efektem. Po celou dobu léčby udávala nemocná mírnou únavu. Ke konci terapie se objevily příznaky periferní neuropatie stupně I na horních končetinách. V rámci kožní toxicity došlo po třetím cyklu terapie k rozvoji kožní reakci na obličej, ve vlasech a hrudníku, vše stupně I. Reakce přetrvávala až do osmého (posledního) cyklu terapie, po kterém ale došlo k výraznému zhoršení kožní toxicity. V oblasti tváře až deskvamační reakce, mírnější reakce byla v oblasti končetin a hrudníku. Pacientka byla kontrolována na kožní ambulanci, kde po lokální i systémové léčbě antibiotiky došlo v průběhu čtyř dnů téměř k úplné regresi stavu. U pacientky jsme po ukončení léčby indikovali kontrolní přešetření pomocí MRI pánve a PET/CT, kde došlo k výrazné regresi tumorového postižení rekta a pánevních lymfatických uzlin a ke zmenšení plicních ložisek pod 5 mm. Obě ložiska v játrech nebyla na kontrolním PET/CT viditelná (obrázky č. 3 a 4). Stav pacientky jsme opět konzultovali v rámci multidisciplinárního týmu. Vzhledem k nálezu kompletní klinické remise jaterních metastáz nebyla indikována operace jater. U pacientky bylo rozhodnuto o provedení amputace rekta s tumorem.

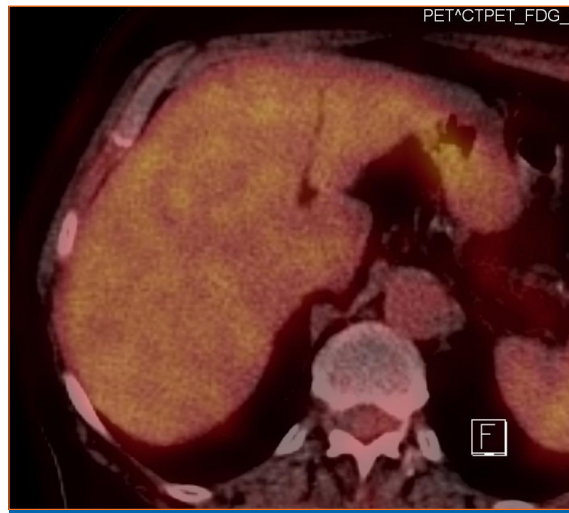
### Diskuze

Před zahájením terapie metastatického kolorektálního karcinomu by měl být každý pacient diskutován v rámci multidisciplinárního týmu s cílem najít optimální léčebný postup. Nejčastěji se diskutují pacienti s izolovaným metastatickým postižením jater. U nemocných s primárně resekabilním onemocněním lze indikovat primárně chirurgický výkon. Možnosti je ale i podání perioperační chemoterapie režimem FOLFOX, která prokázala prodloužení přežití bez známké recidivy. Celkové přežití ale nebylo prodlouženo <sup>(1)</sup>.

Obrázek č. 3: Kontrolní MRI pánve s regresi tumorového postižení rekta



Obrázek č. 4: Kontrolní PET/CT s kompletní klinickou remisi po systémové terapii



Více diskutovanou skupinou jsou nemocní s optimálně neresekabilním onemocněním jater, kde je vhodné podání takzvané konverzní terapie s následnou resekcí metastáz. Tento postup přináší lepší léčebné výsledky než podání jenom samotné systémové léčby<sup>(2)</sup>. Přehled některých klinických studií s procentem léčebné odpovědi a následně jaterní resekce jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Cílem konverzní terapie je dosažení co největší léčebné odpovědi v co nejkratší době. V rámci chemoterapie lze použít

Tabulka č. 1: Přehled klinických studií konverzní terapie u pacientů s metastatickým postižením jater

Studie	Režim	Léčebná odpověď (%)	Procento jaterní resekce (%)
[3]	CAPOX + bevacizumab	73	93
[4]	FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab	70	33
[5]	FOLFOXIRI + bevacizumab	80	40
[6]	IFLO + cetuximab	79	60
[7]	CAPOX + bevacizumab	78	40
[8]	FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX + bevacizumab	81 x 62	49 x 23
[9]	FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab	57 x 29	26 x 7

dublety (FOLFOX, FOLFIRI), nebo triplet (FOLFOXIRI). Z cílené terapie lze použít u pacientů s mutovaným genem RAS bevacizumab, v případě nemutované formy i antiEGFR terapii. Otázkou je, který typ cílené terapie lze upřednostnit v konverzní léčbě jaterních metastáz u nemocných s nemutovanou formou RAS genu. Klinické studie FIRE-3 a PEAK prokázaly větší přínos antiEGFR terapie než bevacizumabu (10, 11). Aktuální ESMO doporučení upřednostňuje u pacientů s nemutovaným RAS genem podání dubletu a antiEGFR terapie, i když lze zvážit i podání režimu FOLFOXIRI s bevacizumabem. Proto jsme i u prezentované pacientky indikovali cetuximab s režimem FOLFOX. U naší nemocné došlo po 4měsíční léčbě ke kompletní klinické remisi jaterního postižení, která ale nemusí odpovídat patologické kompletní remisi. Až u 80 % pacientů jsou ještě přítomné nádorové buňky v místě vymizelých ložisek (12). Kompletní klinická remise tedy může být příčinou neprovedení jaterní resekce, podobně jako tomu bylo v našem případě. Pacientka proto byla léčena primární resekci tumoru – amputace rekta. V rámci plicních ložisek lze zvážit následně i možnost ablace (radiofrekvenční ablace, stereotaktická radioterapie), opět po konzultaci v rámci multidisciplinárního týmu.

### Závěr

Cetuximab prokázal výrazný efekt u pacientky s metastatickým postižením karcinomem rekta, léčebná odpověď byla provázána výraznou kožní reakcí cetuximabu, která se upravila po léčbě dermatologem. Cetuximab má své pevné místo v léčbě tohoto závažného onemocnění.

MUDr. Igor Richter, Ph.D.<sup>1,2</sup>

doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.<sup>2</sup>

MUDr. Pavol Biath<sup>3</sup>

MUDr. Peter Hromádka<sup>3</sup>

MUDr. Jiří Škach<sup>3</sup>

MUDr. Jiří Bartoš<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

<sup>2</sup>Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>3</sup>Chirurgické centrum, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

e-mail: igor.richter@nemlib.cz

### Literatura

1. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208–1215.
2. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012; 17: 1225–1239.
3. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830–1835.
4. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38–47.
5. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for

- metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 845–852.
6. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010; 103: 1542–1547.
  7. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011; 22: 2042–2048.
  8. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2014; 26: 702–708.
  9. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1931–193.
  10. Stintzing S, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 5): abstr LBA11.
  11. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. First-line treatment with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) + panitumumab or bevacizumab in patients with RAS/BRAF wildtype (WT) metastatic colorectal carcinoma (mCRC). *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 4): abstr PD-014.
  12. Benoist S, Bouquet A, Penna C, et al. Complet response of colorectal cancer metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939–3945.

## Tiráž

Vydavatel: We Make Media, s. r. o. | **Jednatelka:** MUDr. Ivana Kaderková  
**Adresa:** Orlická 9, 130 00 Praha 3, Česká republika  
**Tel.:** +420 777 612 477 | **E-mail:** info@wemakemedia.cz / www.wemakemedia.cz

**Členové redakční rady:** prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., prof. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., MHA, prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc., MUDr. Eugen Kubala, prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D. | **Odpovědná redaktorka:** Mgr. Pavla Veškrnová, p.veskrnova@wemakemedia.cz

**Jazyková redaktorka:** PhDr. Hana Kaiserová | **Zlom a grafická úprava:** We Make Media, s. r. o.

Jakékoliv kopírování či šíření celého obsahu nebo části tohoto časopisu, ať již v tištěné či elektronické podobě, je bez výslovného souhlasu vydavatele přísně zakázáno. | 5. ročník / ISSN 1805-5400 | Registrováno pod evidenčním číslem MK ČR E 20864

Colorectal  
NEWS 



# PŘISPÍVÁME

# K ÚSPĚŠNÉ TERAPII

[www.vyzivavnemoci.cz](http://www.vyzivavnemoci.cz)  
[www.nutriciamedical.cz](http://www.nutriciamedical.cz)  
infolinka: 800 110 001

Nutričně kompletní hyperkalorická sondová výživa (1,5 kcal/ml) s vlákninou a DHA/EPA v objemu 1500 ml. Určeno k dietnímu postupu při podvýživě související s nemocí.

Nutrison Energy Multi Fibre je potravina pro zvláštní výživu – potravina pro zvláštní lékařské účely. Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

TUBE16ALLSPE19CZ



# Komplexní odborné poradenství pro vaše pacienty s kolorektálním karcinomem

**Lékaři v akci** jsou připraveni konzultovat problematiku podávané léčby a jejích nežádoucích účinků.



**Lékaři v akci**

Telefonní linka **721 500 791**

Středa a čtvrtek 18.00 – 20.00 hodin



**lekar@poradtese.info**

**Amelie, z. s.** odpoví na dotazy z oblasti sociálně právní problematiky.



**Linka Amelie – sociálně-právní poradna**

Telefonní linka **721 500 799**

Pondělí až středa 9.00 – 15.00 hodin

Úterý 17.00 – 19.00 hodin



**poradtese@amelie-zs.cz**



Poradte se  
o kolorektálním karcinomu