

# RAK JELITA GRUBEGO – KLINICZNE PODSTAWY KWALIFIKACJI CHORYCH DO TERAPII SPERSONALIZOWANEJ

KRZYSZTOF KRZEMIENIECKI

Klinika Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

## 1. Definicja medycyny spersonalizowanej

Istotą medycyny spersonalizowanej jest zrozumienie różnic między pacjentami cierpiącymi na tę samą chorobę przy jednoczesnym poznawaniu złożoności danego schorzenia. Koncepcja ta pozwala na dobieranie odpowiednich terapii do konkretnych grup pacjentów. Posługując się tzw. czynnikami predykcyjnymi, pozwala także przewidywać, czy określona terapia okaże się skuteczna u danego pacjenta. Twórcy terapii spersonalizowanych wykorzystują wiedzę z zakresu genetyki, genomiki oraz proteomiki. Prowadzi to do potrzeby ścisłej współpracy między diagnostami a klinicystami. Medycyna spersonalizowana bywa też nazywana medycyną precyzyjną, gdyż precyzyjne metody diagnostyczne pomagają ustalić różnice między chorującymi na tę samą chorobę. Z pojęciem medycyny spersonalizowanej wiąże się farmakogenetyka, która pozwala podzielić chorych na cztery grupy w zależności od szans na uzyskanie odpowiedzi na dane leczenie oraz ryzyka wystąpienia powikłań danej terapii. Z klinicznego punktu widzenia najistotniejsza jest identyfikacja chorych z dużym prawdopodobieństwem odpowiedzi na dane leczenie przy niskim ryzyku powikłań. Jest to grupa najlepszych beneficjentów danej terapii. Istotne jest także określenie populacji chorych z małymi szansami na powodzenie terapii i jednocześnie z dużym ryzykiem rozwoju nasilonych powikłań. Ta grupa chorych nie powinna być kwalifikowana do danej terapii.

Medycyna spersonalizowana zrywa z kanonem, że wszyscy chorzy z danym schorzeniem powinni być leczeni tą samą metodą. Z uwagi na różnice osobnicze nie ma jednej, uniwersalnej terapii. Dodatkowym aspektem diagnozowania choroby na poziomie molekularnym jest szansa na tworzenie bezpieczniejszych leków i w dalszej perspektywie bardziej opłacalnych terapii [1].

## 2. Aspekty kliniczne i patologiczne wpływające na wybór terapii uzupełniającej raka jelita grubego

W celu ustalenia wskazań do leczenia adiuwantowego u chorych poddanych leczeniu operacyjnemu

z powodu raka jelita grubego konieczna jest ocena preparatu pooperacyjnego umożliwiająca określenie cech klasyfikacji TNM, zawierająca informacje o inwazji naczyń krwionośnych i limfatycznych. Konieczne jest określenie doszczętności resekcji. Wskazane jest także umieszczenie informacji o stopniu złośliwości histologicznej nowotworu i wielkości marginesu radialnego.

Podstawowym wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. Są to chorzy, u których stwierdzono przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych bez jednoczesnej obecności przerzutów odległych. W przypadku dobrej tolerancji leczenia chemioterapia uzupełniająca trwa ok. 6 miesięcy i oparta jest na pochodnych fluoropirymidyny oraz oksaliplatyny. W stopniu II zaawansowania chemioterapia adiuwantowa budzi kontrowersje. Większość klinicystów podejmuje leczenie uzupełniające, gdy guz pierwotny penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej lub guz bezpośrednio nacieka inne narządy albo struktury. Leczenie uzupełniające można rozważać przy współistnieniu czynników większego ryzyka wznowy, takich jak wysoki stopień złośliwości histologicznej, mniej niż 12 usuniętych węzłów chłonnych w trakcie operacji, perforacja, zabieg wykonywany w trybie pilnym, inwazja naczyń [2].

Terapie ukierunkowane molekularnie nie poprawiały wyników leczenia uzupełniającego, stąd charakterystyka molekularna guza nie wpływa na dobór terapii. Intrygującą obserwacją jest niedawno opublikowana retrospektywna analiza wszystkich stopni zaawansowania raka okrężnicy lub odbytnicy wskazująca na to, że u chorych z mutacjami *PIK3CA* w guzie regularnie stosujących kwas acetylosalicylowy czas przeżycia jest dłuższy. Zależności tej nie zaobserwowano u chorych z nowotworami, w których ten gen był prawidłowy [3].

## 3. Aspekty kliniczne i molekularne wpływające na wybór terapii raka jelita grubego w stadium uogólnienia

W przypadku nieoperacyjnego lub uogólnionego raka jelita grubego podstawową metodą lecze-

nia jest terapia systemowa oparta na chemioterapii uzupełnionej lekami ukierunkowanymi na cele molekularne. Wybierając pierwszą linię leczenia, która zazwyczaj decyduje o losach chorego, opieramy się na charakterystyce chorego niezależnej od choroby nowotworowej (choroby współistniejące, stosowane leki itp.), na objawach zależnych od nowotworu i ich dynamice, lokalizacji przerzutów, celu leczenia, preferencjach chorych oraz charakterystyce molekularnej guza pierwotnego i/lub ognisk przerzutowych.

Rak jelita grubego najczęściej rozwija się u osób powyżej 60. roku życia, co sprawia, że duża część pacjentów obciążonych jest chorobami współistniejącymi, które mogą utrudniać wdrożenie niektórych form leczenia, szczególnie w fazie zaawansowanej lub rozsianej choroby nowotworowej. Stan sprawności organizmu obrazujący stan ogólny chorego, wyrażony w skali Karnofsky'ego lub skali Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), a także rezerwy narządowe określone badaniami laboratoryjnymi (morfologia, próby nerkowe, wątrobowe itp.) mogą być kluczowymi elementami decydującymi o możliwości przeprowadzenia leczenia. Kolejną determinantą wyboru leków stosowanych w leczeniu rozsianego raka jelita grubego są schematy chemioterapii użyte w leczeniu uzupełniającym. W przypadku upływu minimum 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego można ponowić wcześniej zastosowane leczenie (tzw. *re-challenge*). W pozostałych przypadkach zaleca się wdrożenie innych leków. Wymienione elementy wpływają na indywidualizację leczenia, ale nie mają charakteru predykcyjnego, a jedynie pozwalają na wybranie terapii o akceptowalnym ryzyku wystąpienia powikłań.

U chorych w dobrym stanie ogólnym z nielicznymi i w pełni resekcyjnymi przerzutami ograniczonymi do wątroby lub płuc rozpoczyna się możliwie jak najwcześniej leczenie systemowe, aby zmniejszyć ryzyko

progresji lub znacząco ją opóźnić. Większość chorych po zakończonym leczeniu systemowym poddawana jest zabiegowi metastazektomii. W podobnej grupie chorych, ale tylko z potencjalnymi szansami na zabieg metastazektomii, w przypadku znaczącej regresji po zastosowaniu neoadiuwantowej terapii systemowej dąży się do maksymalnego zmniejszenia rozmiarów ognisk przerzutowych. W obu przypadkach stosuje się wielolekowe schematy chemioterapii uzupełnione, tam gdzie jest to możliwe, lekami biologicznymi. W przypadku mnogich zmian przerzutowych o szybkim wzroście i szybko narastających objawach nowotworowych pogarszających stan chorego oraz upośledzających jakość życia przy wciąż wystarczająco zachowanych rezerwach narządowych stosuje się wielolekową chemioterapię w celu uzyskania szybkiej kontroli procesu nowotworowego. Ostatnią leczoną grupę stanowią chorzy z licznymi ogniskami przerzutowymi bez szans na metastazektomię z wolną dynamiką choroby i bez nasilonych objawów nowotworowych. W grupie tej zazwyczaj stosuje się monoterapię, podając sekwencyjnie pojedyncze cytostatyki, a w rzadkich przypadkach dublety lekowe (np. kapecytabina z mitomycyną itp.). Zestawienie czynników wpływających na wybór pierwszej linii leczenia raka jelita grubego rekomendowany przez *European Society for Medical Oncology* przedstawiono w tabeli I [4].

Osobną kwestią są preferencje chorego co do sposobu leczenia. W procesie pozyskiwania tzw. uświadomionej zgody chory otrzymuje pełną informację o aktualnym zaawansowaniu choroby, możliwych formach leczenia, ich efektywności i potencjalnych działaniach niepożądanych. Współcześnie chorzy na nowotwory aktywnie uczestniczą w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Przykładowo część chorych z pojedynczymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby wybierze intensywną chemioterapię w kombinacji z lekiem antyangiogennym, ryzykując ciężkie

Tabela I. Determinanty wyboru pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego wg *European Society for Medical Oncology*

GRUPA WG ESMO	CECHY KLINICZNE	CEL LECZENIA	INTENSYWNOŚĆ TERAPII
0	dobry stan ogólny, nieliczne, w pełni resekcyjne przerzuty ograniczone do wątroby lub płuc	zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub jej opóźnienie	chemioterapia wielolekowa
1	dobry stan ogólny, nieliczne, potencjalnie resekcyjne przerzuty ograniczone do wątroby lub płuc	maksymalne zmniejszenie wymiarów ognisk nowotworu	chemioterapia wielolekowa +/- terapia celowana
2	mnożne zmiany przerzutowe o szybkim wzroście i szybko narastające objawy, ryzyko szybkiego pogorszenia stanu klinicznego	próba szybkiego wyindukowania odpowiedzi klinicznej lub uzyskania kontroli choroby	chemioterapia wielolekowa
3	liczne ogniska przerzutowe bez możliwości resekcji, wolna dynamika choroby, brak nasilonych objawów nowotworu	zwolnienie przebiegu choroby przy niskiej toksyczności leczenia, zmniejszenie wymiarów guza mniej istotne	monoterapia stosowana sekwencyjnie, ewentualnie dublety lekowe

powikłania w celu zwiększenia szans na znaczące wydłużenie przeżycia. Inni chorzy w podobnej sytuacji klinicznej wybiorą doustną chemioterapię w warunkach domowych, która wpłynie na kontrolę choroby, poprawi jakość przeżycia, umożliwi choremu w miarę swobodną realizację krótkoterminowych planów, ale tylko wyjątkowo znacząco wydłuży przeżycie. Chorzy mając własny system wartości, własną filozofię życia oraz własne preferencje, mogą w pełni korzystać z przysługujących im praw pacjenta i w sposób świadomy współdecydować o leczeniu.

Liczne badania kliniczne wykazały, że u chorych na uogólnionego raka jelita grubego skojarzenie chemioterapii z lekami ukierunkowanymi na cele molekularne może znacząco poprawić wyniki leczenia.

Jedną z dostępnych opcji terapeutycznych jest skojarzenie chemioterapii z bewacyzumabem, lekiem antyangiogennym. Badanie fazy III wykazało, że kombinacja bewacyzumabu z chemioterapią IFL wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o ok. 5 miesięcy, ze spadkiem ryzyka zgonu o 34% [5]. Nowsze badania nie wykazały jednoznacznie wpływu kombinacji chemioterapii z bewacyzumabem na odległe wyniki leczenia przy wysokim ryzyku powikłań (krwawienie, perforacje, udary mózgu itp.) co powoduje, że wartość bewacyzumabu w tej grupie chorych jest przedmiotem kontrowersji.

Geny *KRAS* i *BRAF* są zaangażowane w wewnątrzkomórkowe procesy transmisji sygnału, m.in. od receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) do jądra komórki. Mutacja w obrębie tych genów umożliwia spontaniczne (niezależne od ligandu) pobudzenie procesów komórkowych warunkujących wzrost i progresję nowotworów. Obecność tych mutacji stanowi niezależny, niekorzystny czynnik prognostyczny oraz negatywny czynnik predykcyjny dla niektórych terapii ukierunkowanych molekularnie (badanie RASCAL II, badanie MRC FOCUS i inne) [6, 7]. Pojawienie się terapii ukierunkowanych molekularnie anty-EGFR zwiększyło zainteresowanie czynnikami predykcyjnymi. Wykazano brak związku pomiędzy ekspresją EGFR oznaczaną immunohistochemicznie a efektem klinicznym leków anty-EGFR w leczeniu raka jelita grubego [8]. Mutacje genów *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) pojawiają się już na wczesnym etapie kancerogenezy i dotyczą do 59% gruczolakoraków jelita grubego [9]. Mutacje te warunkują ciągłą, spontaniczną aktywność kinaz *KRAS* oraz *NRAS*. Zastosowanie przeciwciał anty-EGFR zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na raka jelita grubego z niezmutowanymi genami *RAS* wiązało się ze zmiernie wyższym odsetkiem odpowiedzi oraz zwiększeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji, a w kilku badaniach również ze zwiększeniem mediany czasu całkowitego przeżycia. Zastosowanie tych samych leków u chorych z muta-

cją genów *RAS* nie przynosi żadnych korzyści klinicznych, a w niektórych badaniach wiązało się nawet ze skróceniem czasu przeżycia [10]. Predykcyjne znaczenie mutacji innych genów (m.in. *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN*) nie zostało dotychczas potwierdzone.

W ostatnim okresie opublikowano badania pokazujące skuteczność panitumumabu (przeciwciało anty-EGFR) u chorych wolnych od mutacji genów *RAS*, u chorych leczonych pierwszą linią w przebiegu uogólnionego raka jelita grubego. W badaniu PRIME wykazano, że panitumumab w połączeniu z chemioterapią FOLFOX pozwala osiągnąć medianę całkowitego przeżycia 26 miesięcy. Chorzy w bardzo dobrym stanie ogólnym mogą średnio uzyskać do 2 miesięcy dłuższe przeżycie. W przypadku chorych, którzy kontynuowali leczenie i w dalszym rzucie otrzymali terapię anty-VEGF, uzyskano 40-miesięczną medianę całkowitego przeżycia [11]. Najbardziej aktualne badanie PEAK wykazało najdłuższą medianę przeżycia uzyskaną w pierwszej linii leczenia w przerzutowym raku jelita grubego. Połączenie panitumumabu z chemioterapią FOLFOX pozwalało uzyskać medianę na poziomie 41,3 miesiąca [12]. Podobną efektywność obserwuje się dla drugiego z przeciwciał anty-EGFR (cetuksymab). Ograniczenie populacji docelowej do chorych bez mutacji w genach *RAS* zwiększa skuteczność terapii, zmniejsza narażenie na wystąpienie objawów niepożądanych oraz całkowity koszt terapii. Leki te mogą być także stosowane w dalszych rzutach terapii, ale zazwyczaj z mniejszą skutecznością.

Dzięki współpracy biologów molekularnych, genetyków, patomorfologów i klinicystów przy tzw. holistycznym i wielodyscyplinarnym podejściu do raka jelita grubego możliwe było wprowadzenie terapii spersonalizowanej, która przyniosła poprawę wyników leczenia tego nowotworu.

## Piśmiennictwo

1. Duffy MJ, Crown J. A Personalized Approach to Cancer Treatment: How Biomarkers Can Help? *Clin Chem* 2008; 54: 1770-1779.
2. Herman R i wsp. Rak okrężnicy i rak odbytnicy. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Krzakowski M, Warzocha K (red.). Via Medica, Gdańsk 2013; 179-203.
3. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirine use, tumor PIK3CA mutations, and colorectal cancer survival. *N Engl J Med* 2012; 367: 1569-1606.
4. Cutsem van E, Nordinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; suppl. 5: v93-v97.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
6. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5931-5937.

7. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374-379.
8. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1803-1810.
9. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the RASCAL II study. *Br J Cancer* 2001; 85: 692-696.
10. Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong? *J Clin Oncol* 2010; 28: 4668-4670.
11. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-1034.
12. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, 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; 20: 2240-2247.