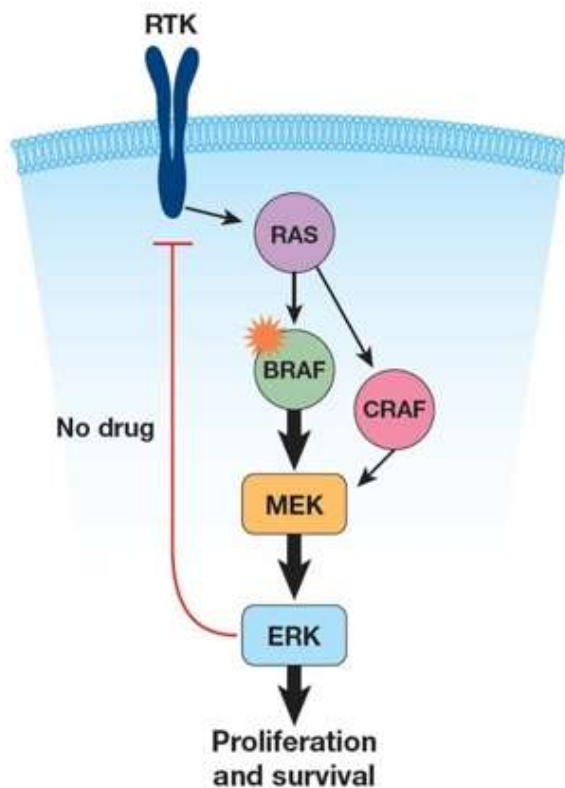


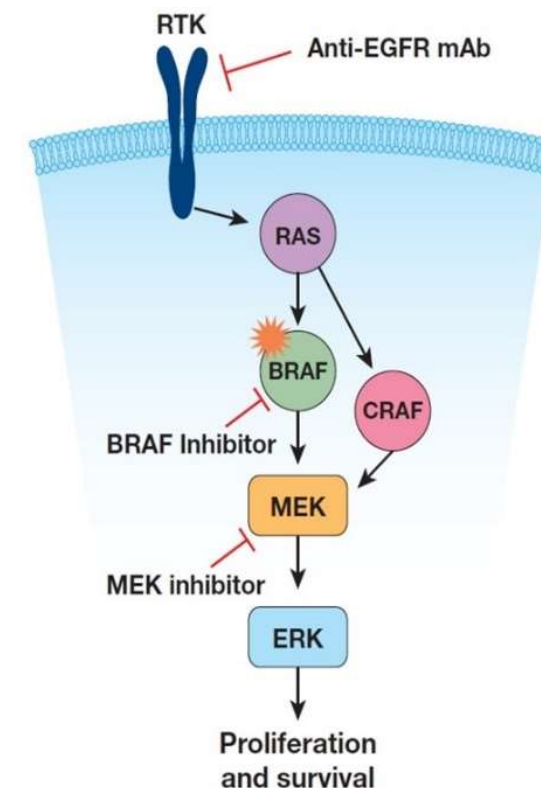
# Pokroky v léčbě CRC



**Radim Němeček**

KKOP MOÚ a LF MU Brno

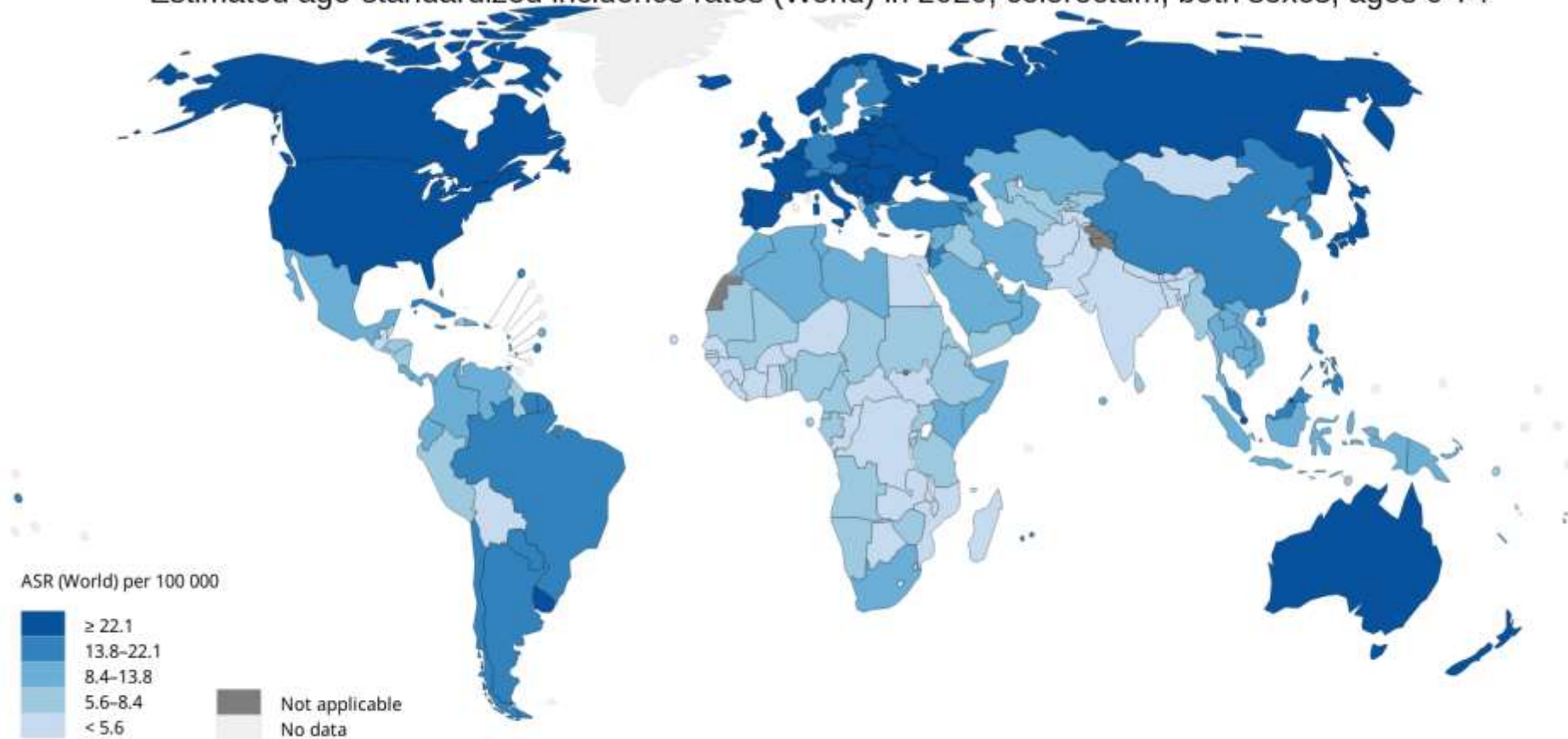
**XXV. setkání Klubu mladých onkologů  
Hotel Medlov 16.-18.6.2023**



# Kolorektální karcinom (CRC) - problém vyspělých zemí

**Celosvětově > 1,9 milionu případů a 935 000 úmrtí (v r. 2020)**

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, colorectum, both sexes, ages 0-74

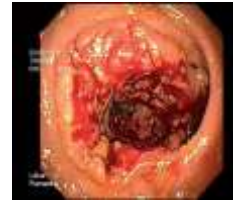


All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

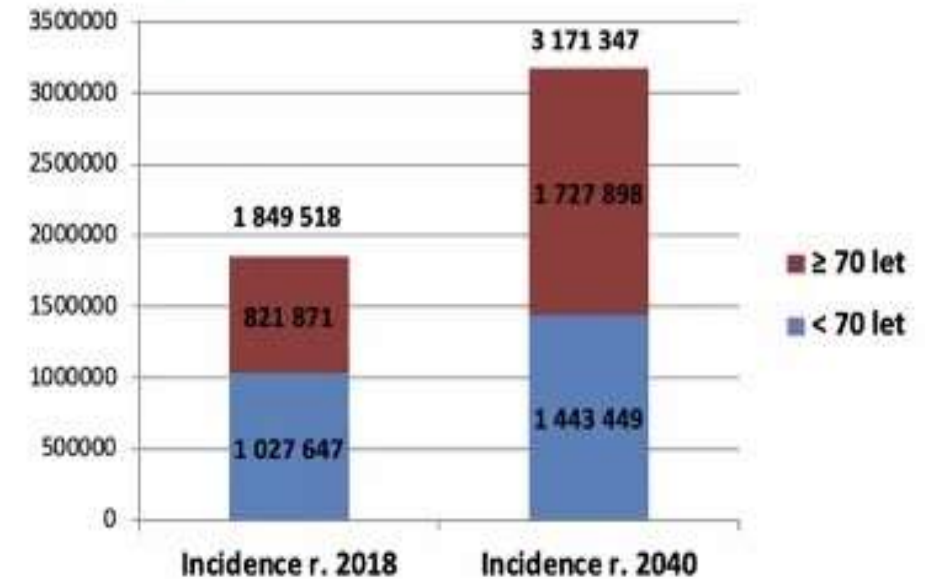
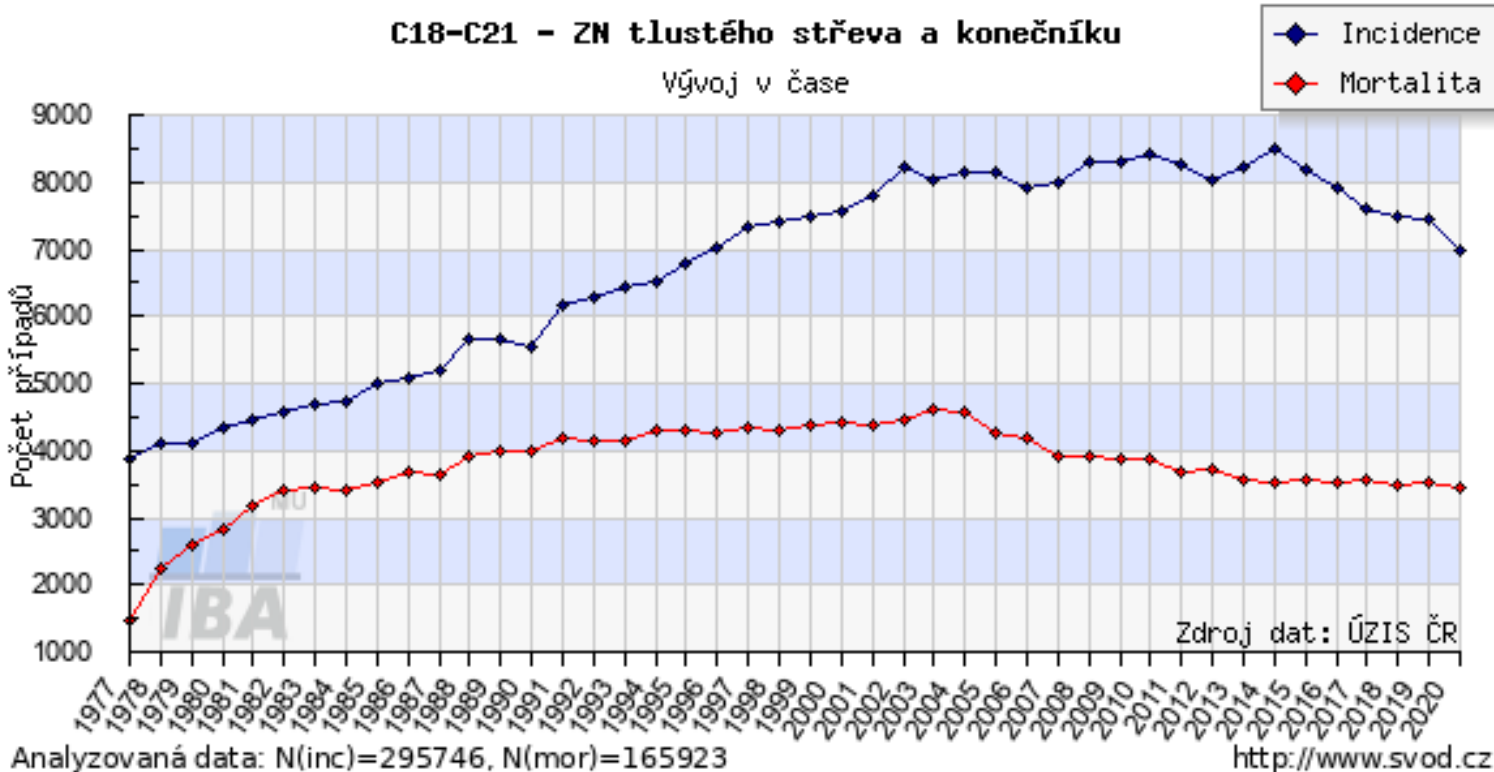
Data source: GLOBOCAN 2020  
Map production: IARC  
(<http://gco.iarc.fr/today>)  
World Health Organization

 World Health Organization  
© International Agency for Research on Cancer 2020  
All rights reserved

# Kolorektální karcinom (CRC)



- celosvětově **3. nejčastější ZN**
- **2. nejčastější příčina úmrtí** na ZN (ve vyspělých zemích)
- **meta** v době dg u **20-30 %** pacientů, u dalších **25-40 % následně**



# V čem jsme u CRC za posledních 5 let pokročili?

## Lokalizované onemocnění:

- adjuvance – IDEA trial – zkrácení na 3m
- neoadjuvance – TNT ca rekta, neoadjuvance ca colon,
- imunoterapie v neoadjuvanci ca rekta i colon

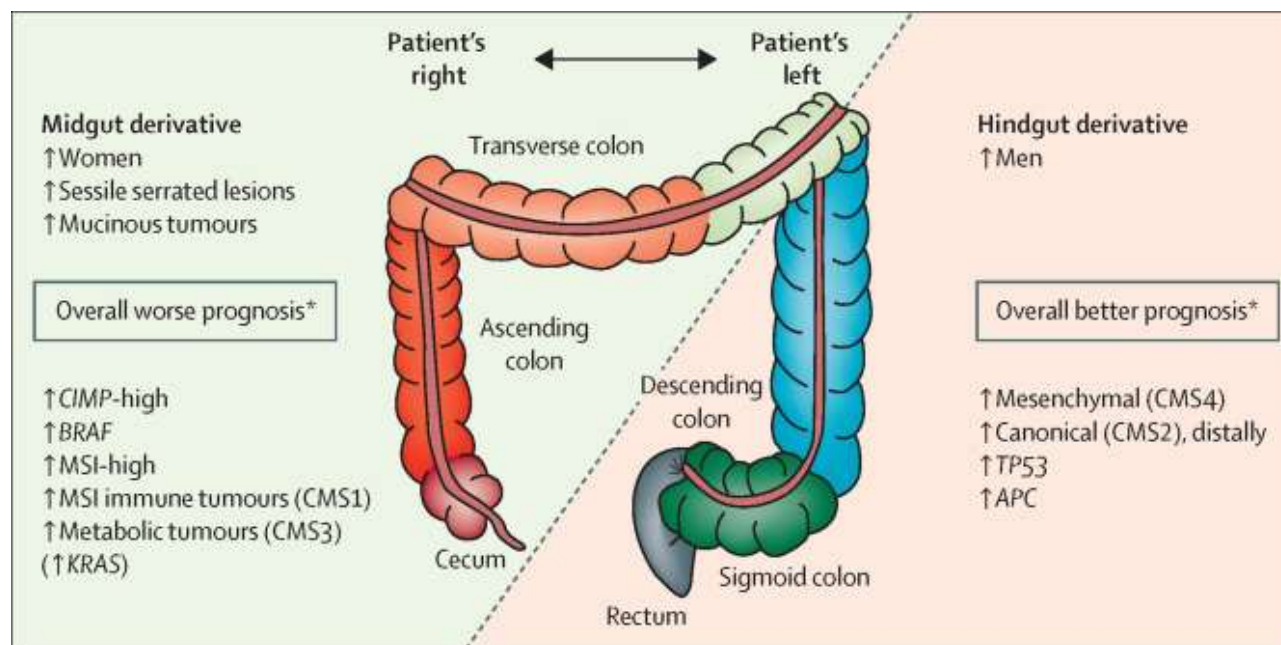
## Metastatické onemocnění:

- sidednes (L vs R)
- molekulární podtypy mCRC a jejich cílená léčba
- další (trifluridin/tiperacil + bevacizumab ...)

## U všech:

- testování DPD a UGT1a1

# Lokalizovaný CRC



# V čem jsme u CRC za posledních 5 let pokročili?

## Lokalizované onemocnění:

- **adjuvance u st. III – IDEA trial – zkrácení na 3m**
- neoadjuvance – TNT ca rekta, neoadjuvance ca colon,
- imunoterapie v neoadjuvanci ca rekta i colon

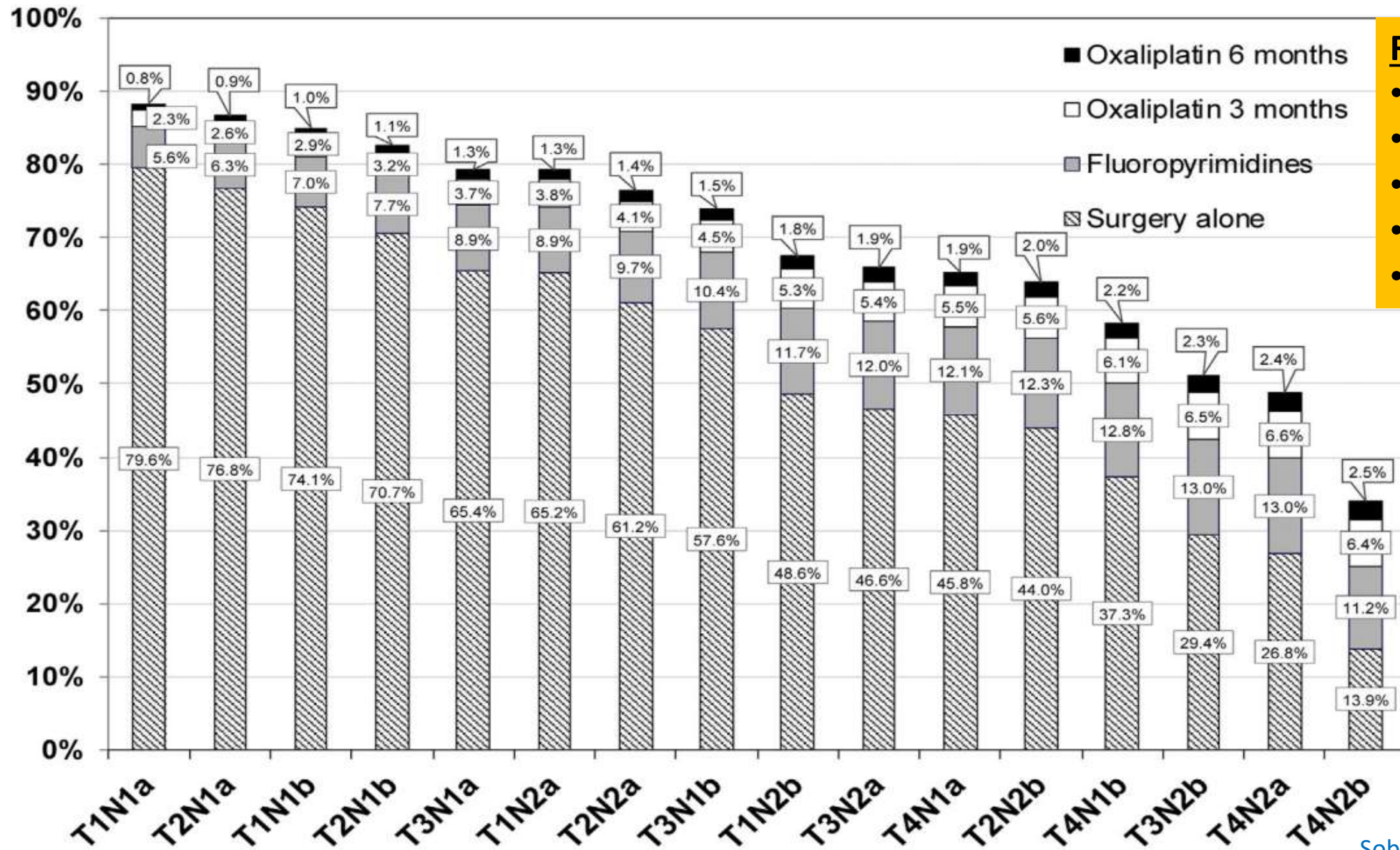
## Metastatické onemocnění:

- L vs R
- molekulární podtypy mCRC a jejich cílená léčba
- další (trifluridin/tiperacil + bevacizumab ...)

## U všech:

- testování DPD a UGT1a1

# Benefit samotné resekce, přidání adjuvantní CHT 5-FU a oxaliplatinu na 3-6 měsíců u pacientů s nádorem colon ve st. III (hodnoceno dle 5-letého DFS):



**Rizika:**

- neurotoxicita
- průjem
- mukositida
- HF syndrom
- ...

# Peripheral Sensory Neuropathy

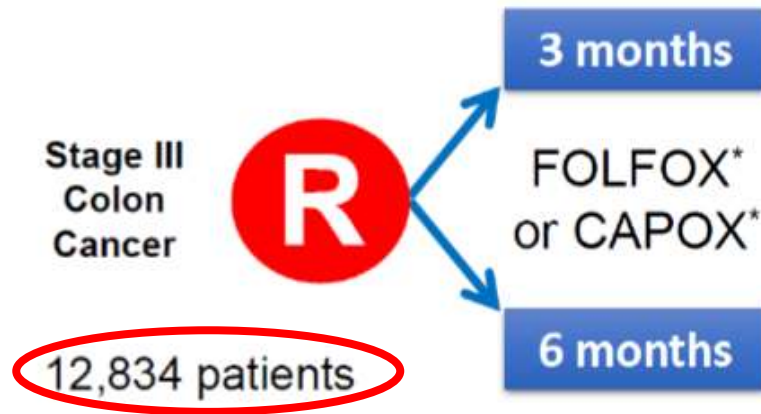




# The IDEEA pooled analysis

Prospective Pooled Analysis of Six Phase III Trials Investigating Duration of Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy (3 vs 6 Months) for Patients With Stage III Colon Cancer: Updated Results of IDEEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy)

A. Grothey, A. Sobrero, J.A. Meyerhardt, T. Yoshino, J. Paul, J. Taieb, J. Souglakos, R. Kerr, R. Labianca, A.F. Shields, F. Bonnetain, T. Yamanaka, I. Boukovinas, Q. Shi, J.P. Meyers, D. Niedzwiecki, V. Torri, D.J. Sargent, T. André, T. Iveson



\*Investigator's choice, no randomization



TOSCA



SCOT



IDEA France



HORG



ACHIEVE

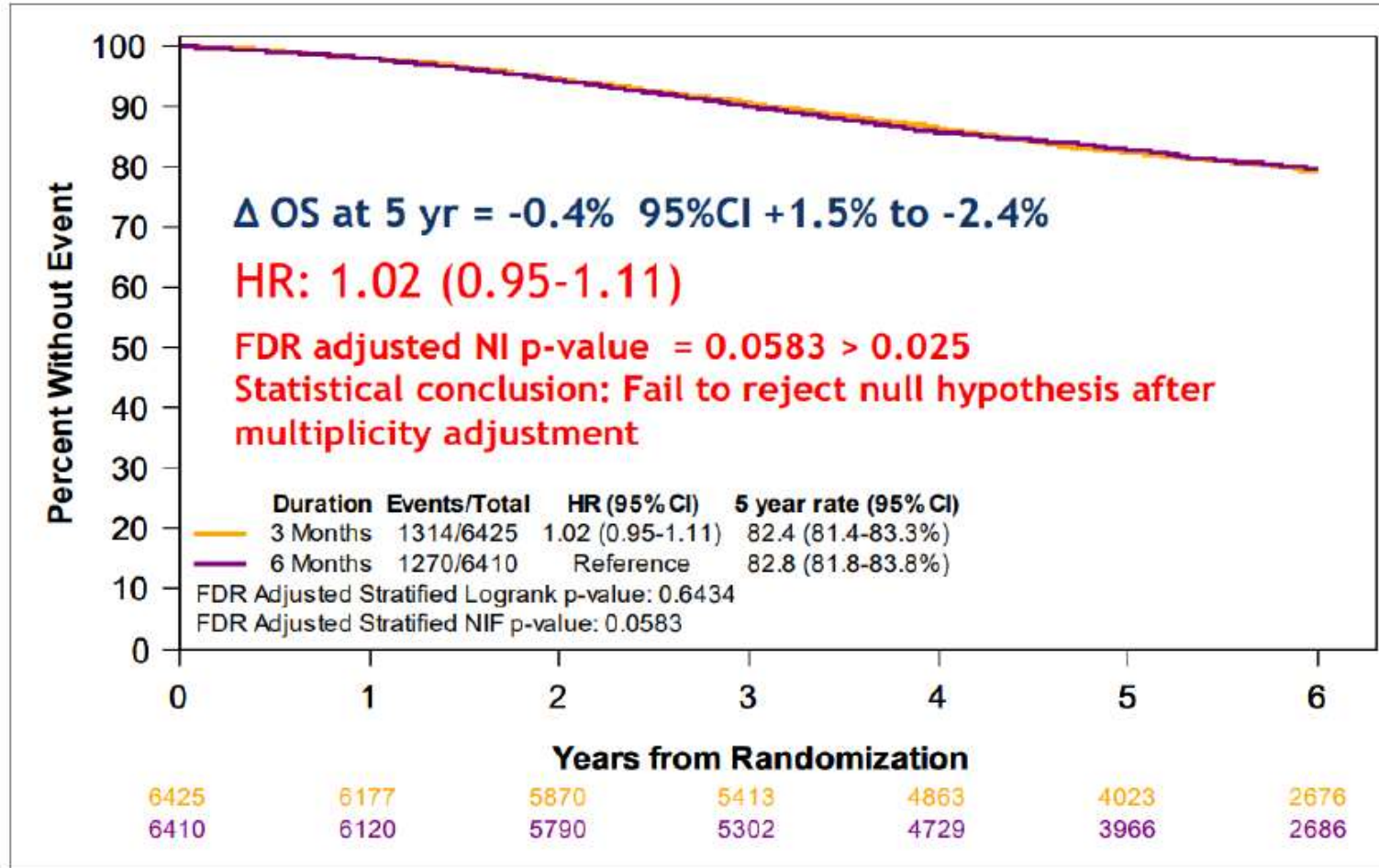


CALGB/SWOG

- sdružená **prospektivní** analýza
- data ze 6 randomizovaných studií f. III
- pacienti s CRC st. III
- randomizace 1 : 1 ... **3 vs 6 m adjuvantní CHT na bázi oxaliplatinu**
- **non-inferiorní design** – zkrácení adjuvantní léčby by nemělo vést k více než 12 % snížení benefitu v DFS (horní 95 % CI HR pro DFS nesmí překročit 1,12)



# IDEA overall population OS



Sobrero et al

Asco 2020

Non inferiority of 3 months of treatment versus 6 months was not confirmed (**hazard ratio, 1.07**; 95% confidence interval [CI], **1.00 to 1.15**); P = 0.11 for noninferiority of 3-month therapy; P = 0.045 for superiority of 6-month therapy)

**Stage III  
colon  
cancer**



**3 months**

FOLFOX<sup>a</sup> or  
CAPEOX<sup>a</sup>

**6 months**

**IDEA: ADVERSE EVENTS 3 vs 6 months**

NEURO	2 to 6 times lower
DIARRHEA	20% to 30% lower
MUCOSITIS	2 times lower
H+F SYN	2 to 3 times lower



**• Objective:**

Reduce side effects of therapy without giving up (too much) anticancer efficacy of therapy

**• Noninferiority design:**

As agreed upon by patient advocates and oncologists, shorter duration of therapy should not sacrifice >12% of benefit of adjuvant therapy

In statistical terms: upper 95% CI of HR of DFS should not exceed **1.12**

		Regimen		
		CAPEOX	FOLFOX	
Risk Group	Low-risk (T1-3,N1) ~60%	<b>3 months</b>	<b>(3-)6 months</b>	
	High-risk (T4 and/or N2) ~40%	<b>3(-)6 months</b>	<b>6 months</b>	
		Noninferior	Not proven	Inferior

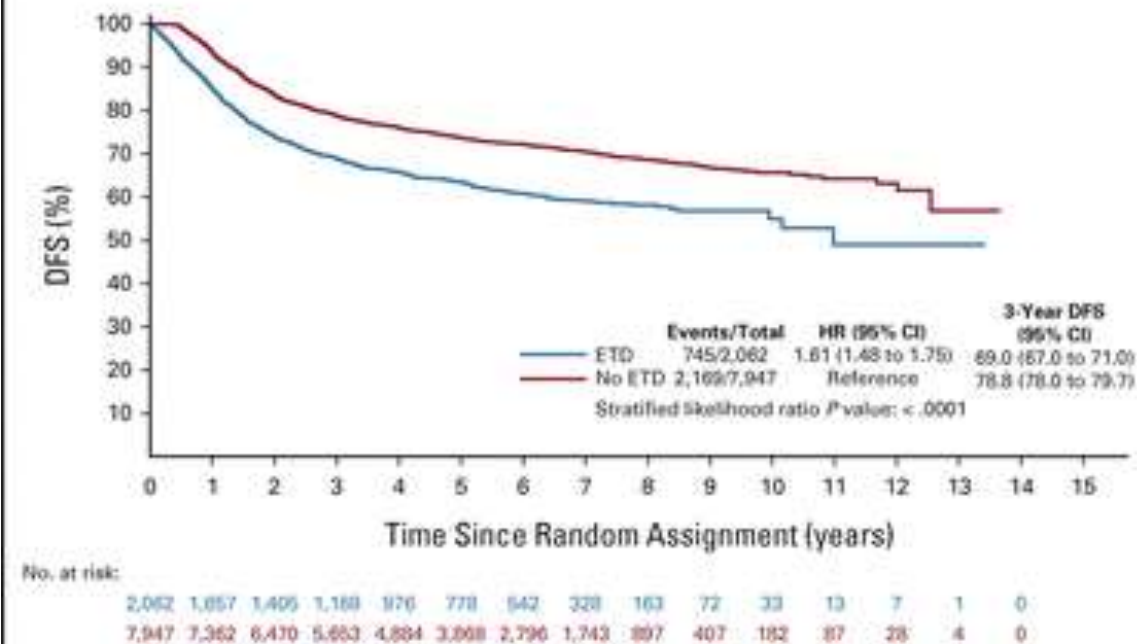
# ACCENT/IDEA – 11 klin. studií, st. III, 6 měsíců FOLFOX/CAPOX

ETD = předčasné ukončení adjuvance  
(max. 75 % plánované dávky CHT)

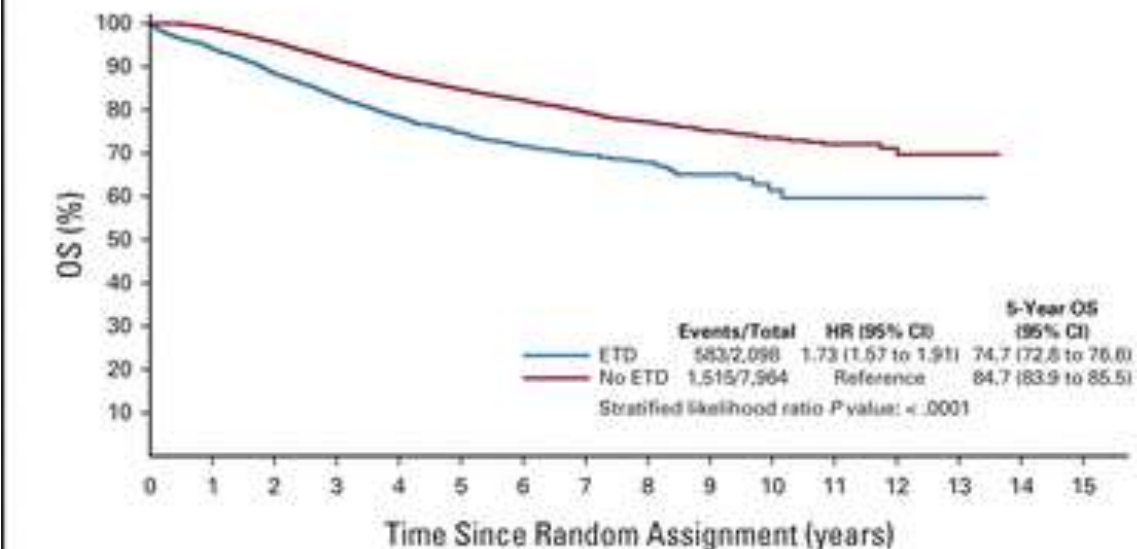
EOD = předčasné ukončení oxaliplatinu  
(max. 75 % plánované dávky oxalipt)

**ETD = ↓ DFS, ↓ OS**  
**( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ )**

A



B



# ACCENT/IDEA – 11 klin. studií, st. III, 6 měsíců FOLFOX/CAPOX

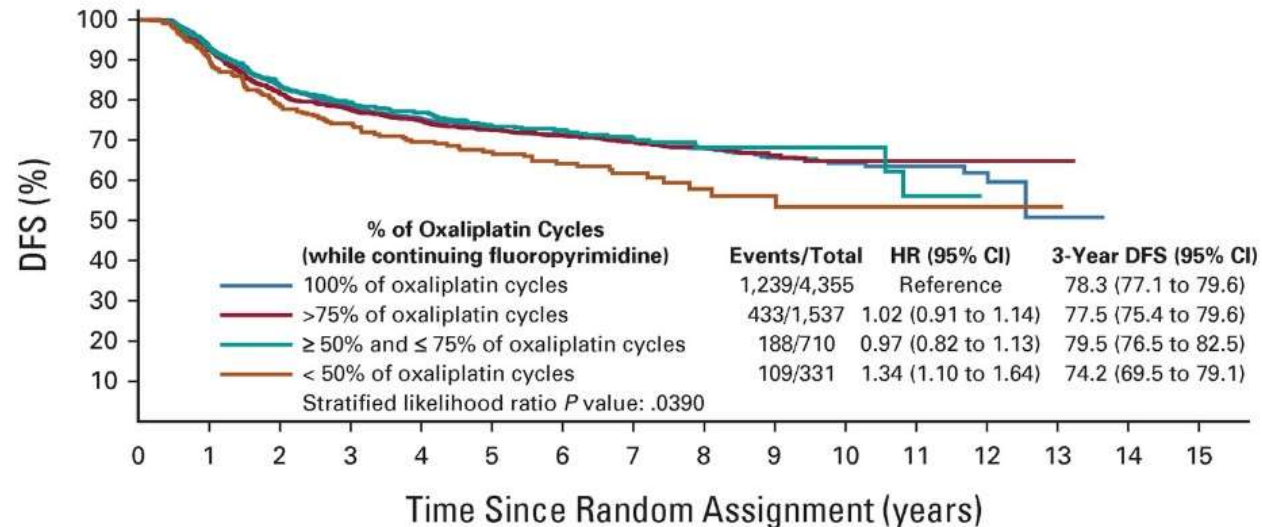
EOD = předčasné ukončení oxaliplatin

**EOD → ≥ 50 % oxali ≈ 100 % plánované dávky pro OS a DFS při pokračování 5-FU**

**U pacientů se signifikantní neurotoxicitou doporučeno přerušení oxaliplatin a pokračování v CHT pouze FP (FU/FA nebo cape) pokud předtím dostali alespoň 50% celkové plánované dávky oxaliplatin.**

Gallois C. et al. Prognostic Impact of Early Treatment and Oxaliplatin Discontinuation in Patients With Stage III Colon Cancer: An ACCENT/IDEA Pooled Analysis of 11 Adjuvant Trials. *Journal of Clinical Oncology*. Published online **October 28, 2022**

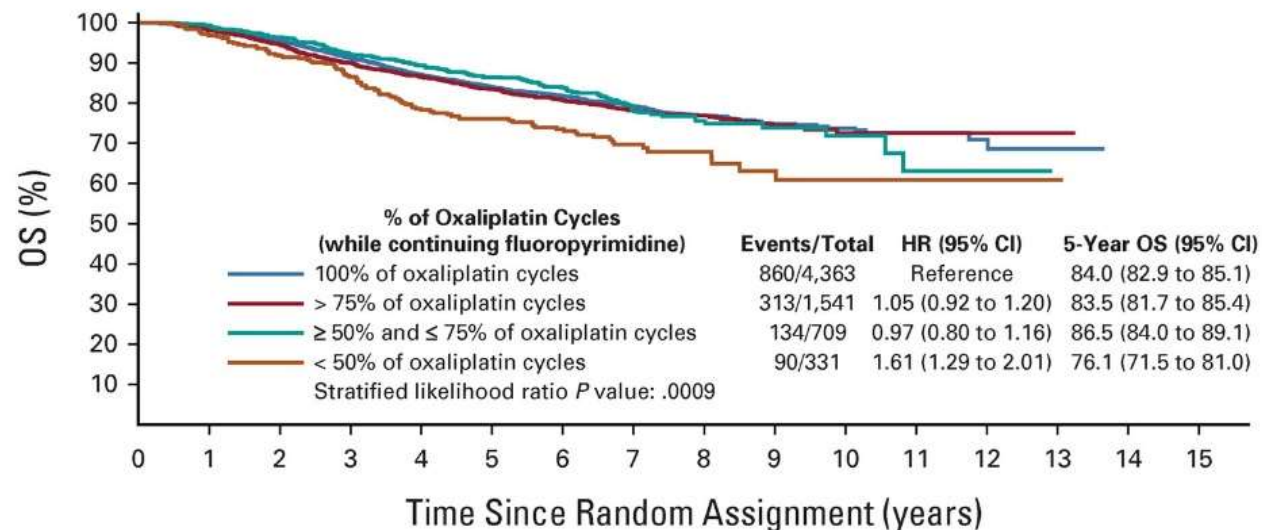
**A**



No. at risk:

4,355	4,032	3,544	3,107	2,685	2,109	1,538	917	475	223	97	48	20	1	0
1,537	1,407	1,229	1,076	920	745	574	418	237	116	49	27	5	2	0
710	659	580	474	396	320	239	167	90	40	22	5	0		
331	297	256	196	152	129	99	62	32	17	11	7	3	1	0

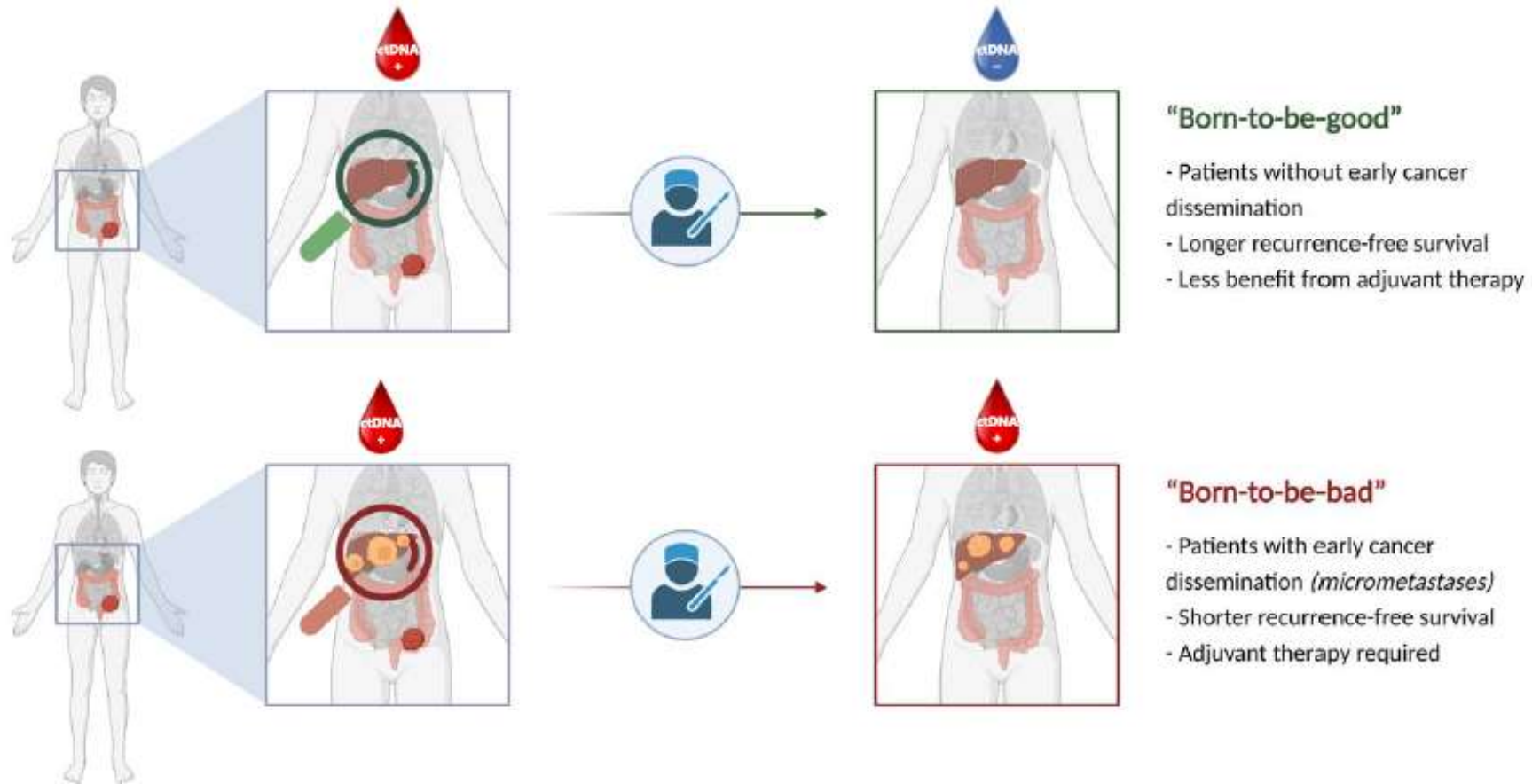
**B**



# ctDNA and detection of minimal residual disease in CRC

Current imaging can not determine the presence or absence of **minimal residual disease** after surgery.

As a result, **if the tumor never recurs** it is impossible to state whether the **chemotherapy** was **effective or unnecessary**.



# DYNAMIC Study Design

ACTRN12615000381583

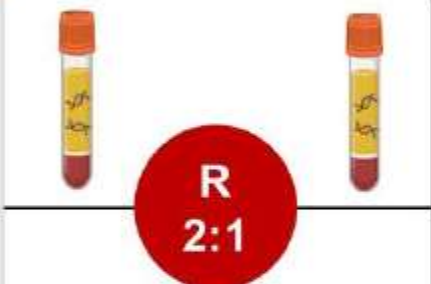


• noninferiorita potvrzena – rozdíl v RFS cca 1%

## Stage II Colon Cancer

- R0 resection
- ECOG 0 – 2
- Staging CT within 8 weeks
- Provision of adequate tumor tissue within 4 weeks post-op
- No synchronous colorectal cancer

Plasma Collections  
Week 4 + 7 post-op



## ctDNA-Guided Management

- ctDNA-Positive → Adjuvant Chemo (oxaliplatin-based or single agent FP)
- ctDNA-Negative → Observation

ctDNA-Positive = Positive result at week 4 and/or 7

## Standard Management

Adjuvant treatment decisions based on conventional clinico-pathologic criteria

## Endpoints

### Primary

- RFS rate at 2 years

### Key Secondary

- Proportion receiving adjuvant chemo

### Secondary

- RFS by ctDNA status for ctDNA-guided arm
- TTR
- OS

### Stratification Factors

- T stage (T3 vs T4)
- Type of participating center (metropolitan vs regional)

### Surveillance:

- CEA → 3-monthly for 24M, then 6-monthly for 36M
- CT C/A/P → 6-monthly for 24M, then at 36M

# 318MO: Adjuvant chemotherapy guided by ctDNA in St II CRC: DYNAMIC trial update

- pooperační ctDNA senzitivnější spíše pro predikci rizika diseminace než lokoregionálních recidiv

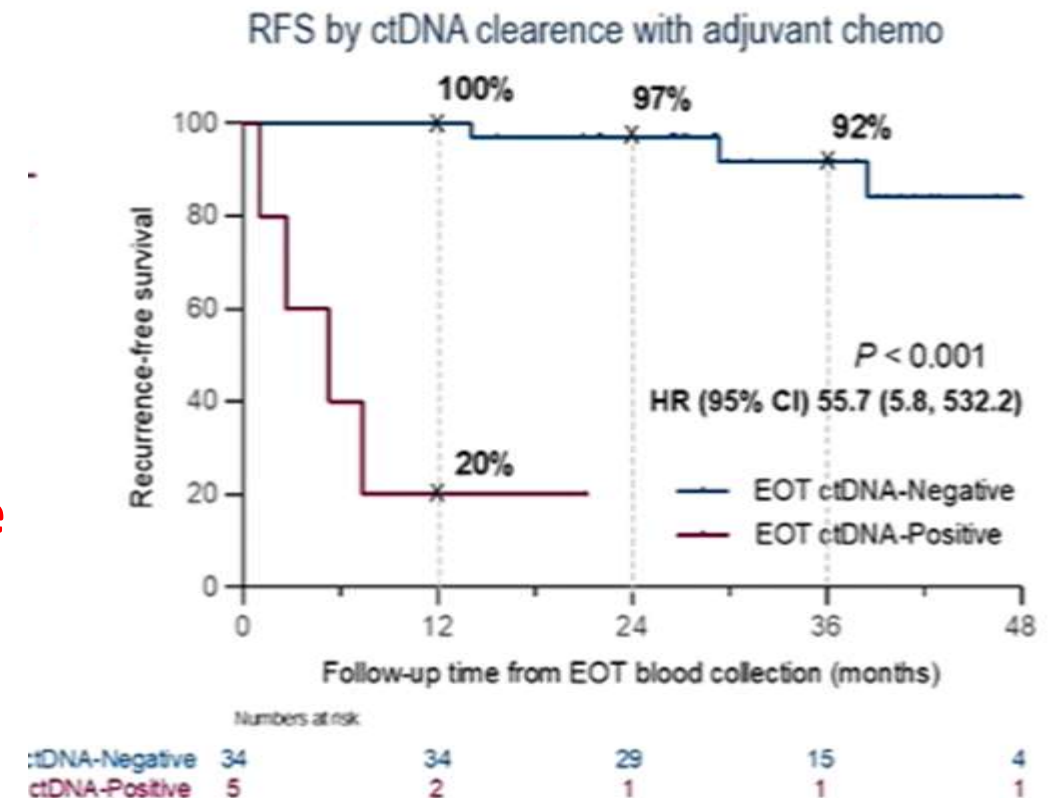
- **ctDNA clearance → příznivá prognóza**

**2y-RFS 97 % při vymizení ctDNA**

**VS**

- **1y-RFS jen 20 % u pacientů bez ctDNA clearance**

- u ctDNA negativních pacientů je stanovení CEA po operaci nebo po adjuvantní CHT zbytečné (nepřinese žádnou prognostickou informaci)





# V čem jsme u CRC za posledních 5 let pokročili?

## Lokalizované onemocnění:

- adjuvance – IDEA trial – zkrácení na 3m
- **neoadjuvance – TNT ca rekta, neoadjuvance ca colon,**
- imunoterapie v neoadjuvanci ca rekta i colon

## Metastatické onemocnění:

- L vs R
- molekulární podtypy mCRC a jejich cílená léčba
- další (trifluridin/tiperacil + bevacizumab ...)

## U všech:

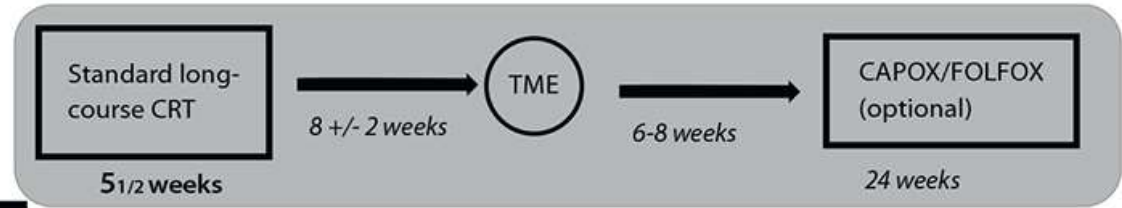
- testování DPD a UGT1a1

# TOTÁLNÍ NEOADJUVANCE – karcinom rekta

## RAPIDO

MRI staging  
At least one of:  
cT4a, cT4b, EMVI+,  
N2, positive MRF, lat  
LN+

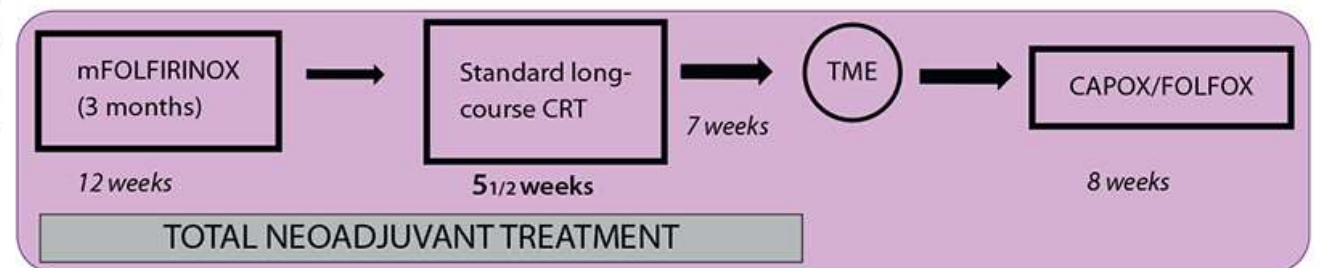
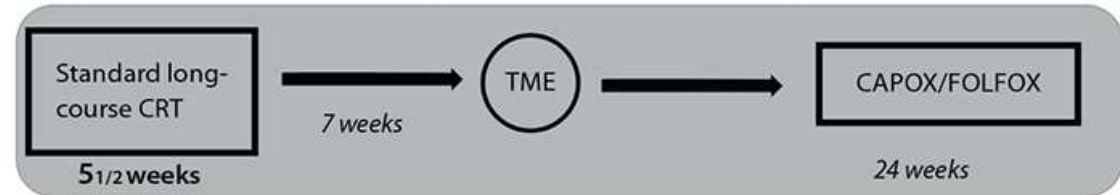
primary endpoint:  
DrTF



## PRODIGE 23

MRI staging  
cT3 with risk of local  
recurrence or cT4,

primary endpoint:  
DFS



# TOTÁLNÍ NEOADJUVANCE – karcinom rekta






Outcomes	RAPIDO	PRODIGE 23
	(TNT vs. CRT)	(TNT vs. CRT)
Median FU	4.6 yrs	3.8 yrs
Primary endpoint	3-year DrTF 23.7% vs. 30.4% (HR 0.75 [95% CI 0.60-0.96]; <i>P</i> = 0.019)	3-year DFS 75.7% vs. 68.5% (HR 0.69 95% [CI 0.49-0.97]; <i>P</i> = 0.034)
3-year MFS	80% vs. 73.2%	78.8% vs. 71.7%
pCR rate	28.4% vs. 14.3%	27.5% vs. 11.7%
Local relapse	8.7% vs. 5.4%	4.8% vs. 7%
3-year OS	89.1% vs. 88.8%	90.8% vs. 87.7%

FU: follow up; CRT: chemoradiotherapy; DrTF: disease-related treatment failure; DFS: disease-free survival; TNT: total neoadjuvant chemotherapy; pCR: pathological complete response; OS: overall survival; yrs: years.



Review

# How We Treat Localized Rectal Cancer—An Institutional Paradigm for Total Neoadjuvant Therapy

Falk Roeder <sup>1</sup>, Sabine Gerum <sup>1</sup>, Stefan Hecht <sup>2</sup> , Florian Huemer <sup>3</sup> , Tarkan Jäger <sup>4</sup> , Reinhard Kaufmann <sup>2</sup> , Eckhard Klieser <sup>5</sup>, Oliver Owen Koch <sup>4</sup>, Daniel Neureiter <sup>5</sup> , Klaus Emmanuel <sup>4</sup>, Felix Sedlmayer <sup>1</sup>, Richard Greil <sup>3</sup> and Lukas Weiss <sup>3,\*</sup>

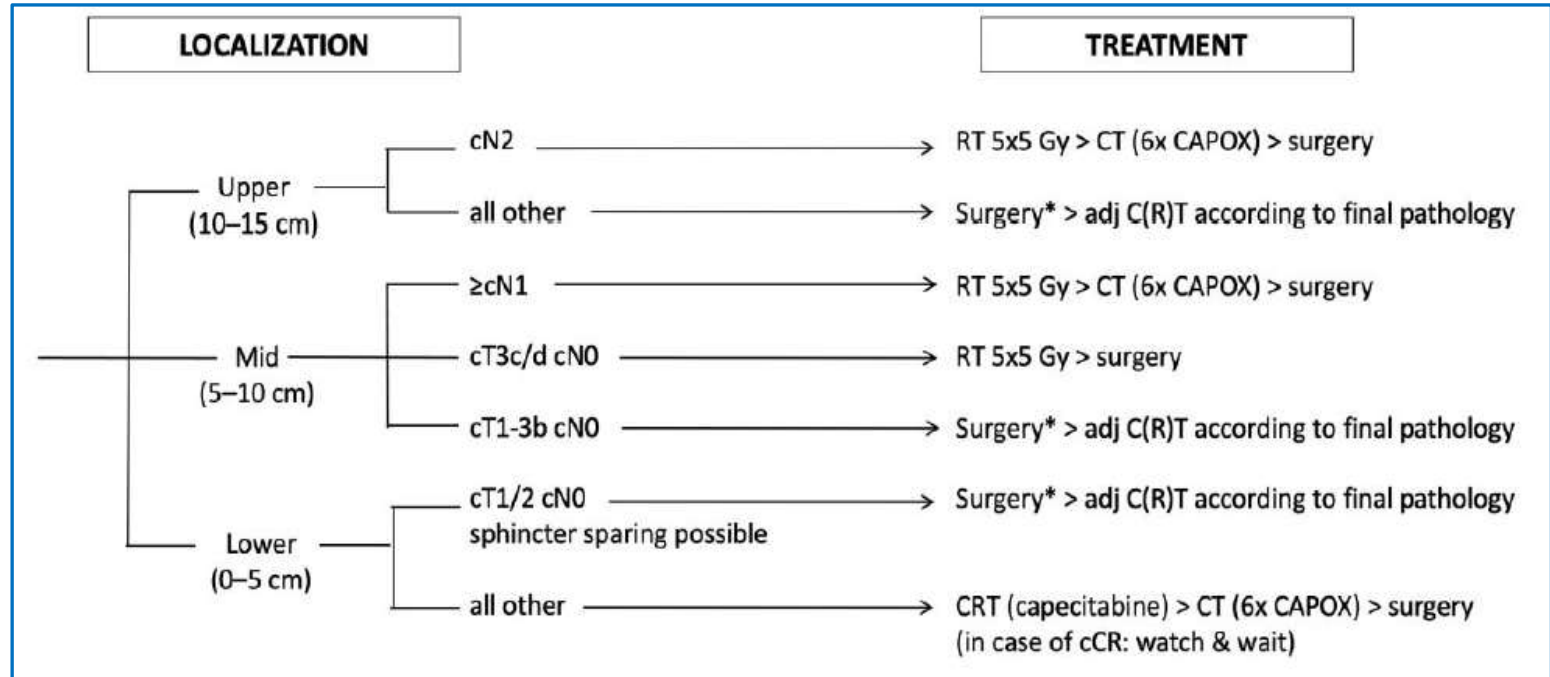
**High-Risk Features:**

- cT4 *or*
- MRF+ *or*
- EMVI+ *or*
- lateral LN+

Yes

No

CRT with capecitabine (50.4 Gy)  
followed by CT (6x CAPOX)  
- upper/mid: followed by surgery  
- lower: followed by surgery or w&w if cCR



## ORIGINAL ARTICLE

## Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer

Deborah Schrag, M.D., M.P.H., Qian Shi, Ph.D., Martin R. Weiser, M.D., Marc J. Gollub, M.D., Leonard B. Saltz, M.D., Benjamin L. Musher, M.D.,

**6x FOLFOX ... při regresi resekcce  
vs CHRT s capecitabinem ... resekcce**

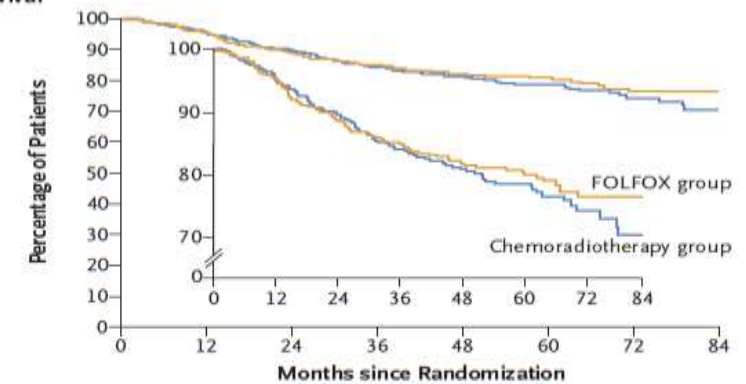
## RESULTS

From June 2012 through December 2018, a total of 1194 patients underwent randomization and 1128 started treatment; among those who started treatment, 585 were in the FOLFOX group and 543 in the chemoradiotherapy group. At a median follow-up of 58 months, FOLFOX was noninferior to chemoradiotherapy for disease-free survival (hazard ratio for disease recurrence or death, 0.92; 90.2% confidence interval [CI], 0.74 to 1.14;  $P=0.005$  for noninferiority). Five-year disease-free survival was 80.8% (95% CI, 77.9 to 83.7) in the FOLFOX group and 78.6% (95% CI, 75.4 to 81.8) in the chemoradiotherapy group. The groups were similar with respect to overall survival (hazard ratio for death, 1.04; 95% CI, 0.74 to 1.44) and local recurrence (hazard ratio, 1.18; 95% CI, 0.44 to 3.16). In the FOLFOX group, 53 patients (9.1%) received preoperative chemoradiotherapy and 8 (1.4%) received postoperative chemoradiotherapy.

## CONCLUSIONS

In patients with locally advanced rectal cancer who were eligible for sphincter-sparing surgery, preoperative FOLFOX was noninferior to preoperative chemoradiotherapy with respect to disease-free survival. (Funded by the National Cancer Institute; PROSPECT ClinicalTrials.gov number, NCT01515787.)

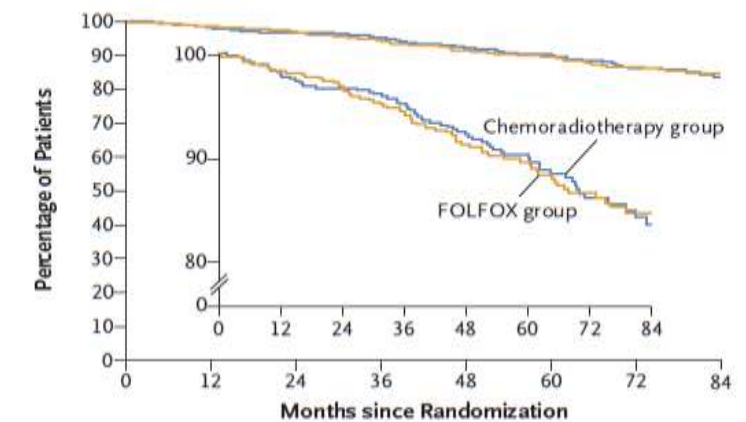
## B Disease-free Survival



No. at Risk  
FOLFOX group  
Chemoradiotherapy group

Group	No. of Events/ Total No.	Hazard Ratio (90.2% CI)	5-Year Estimate percent	Stratified P Value for NI
FOLFOX group	114/585	0.92 (0.74–1.14)	80.8 (77.9–83.7)	0.005
Chemoradiotherapy group	113/543	Reference	78.6 (75.4–81.8)	—

## C Overall Survival

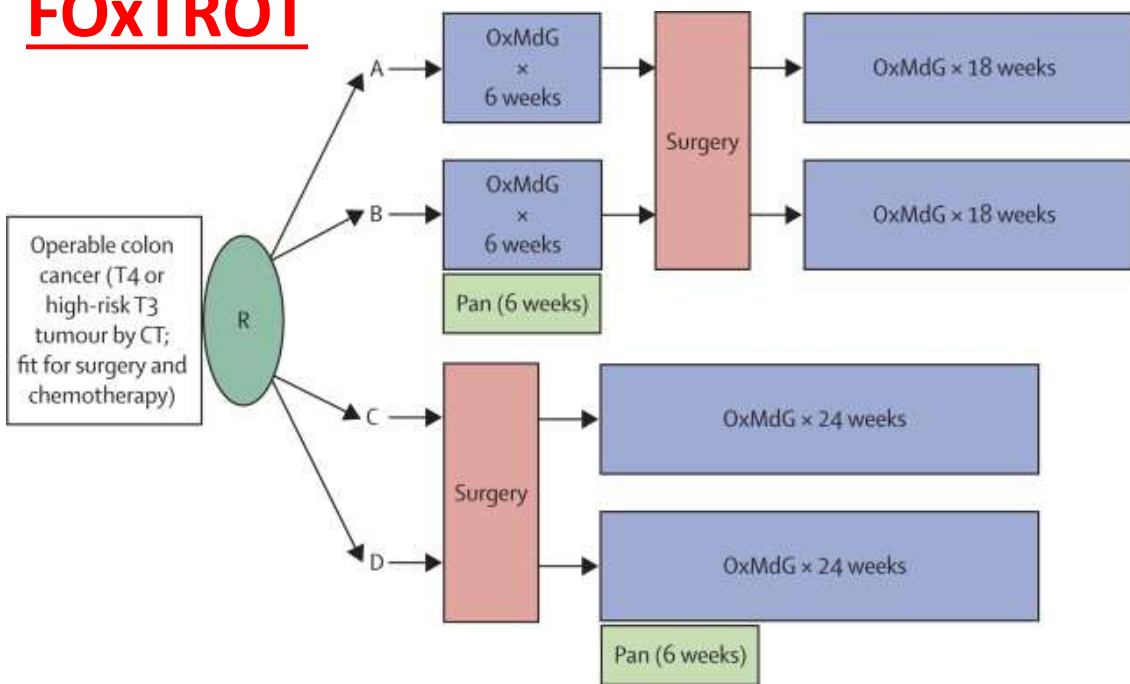


No. at Risk  
FOLFOX group  
Chemoradiotherapy group

Group	No. of Events/ Total No.	Hazard Ratio (95% CI)	5-Year Estimate percent
FOLFOX group	74/585	1.04 (0.74–1.44)	89.5 (87.0–92.2)
Chemoradiotherapy group	67/543	Reference	90.2 (87.6–92.9)

# NEOADJUVANCE – karcinom kolon

## FOxTROT



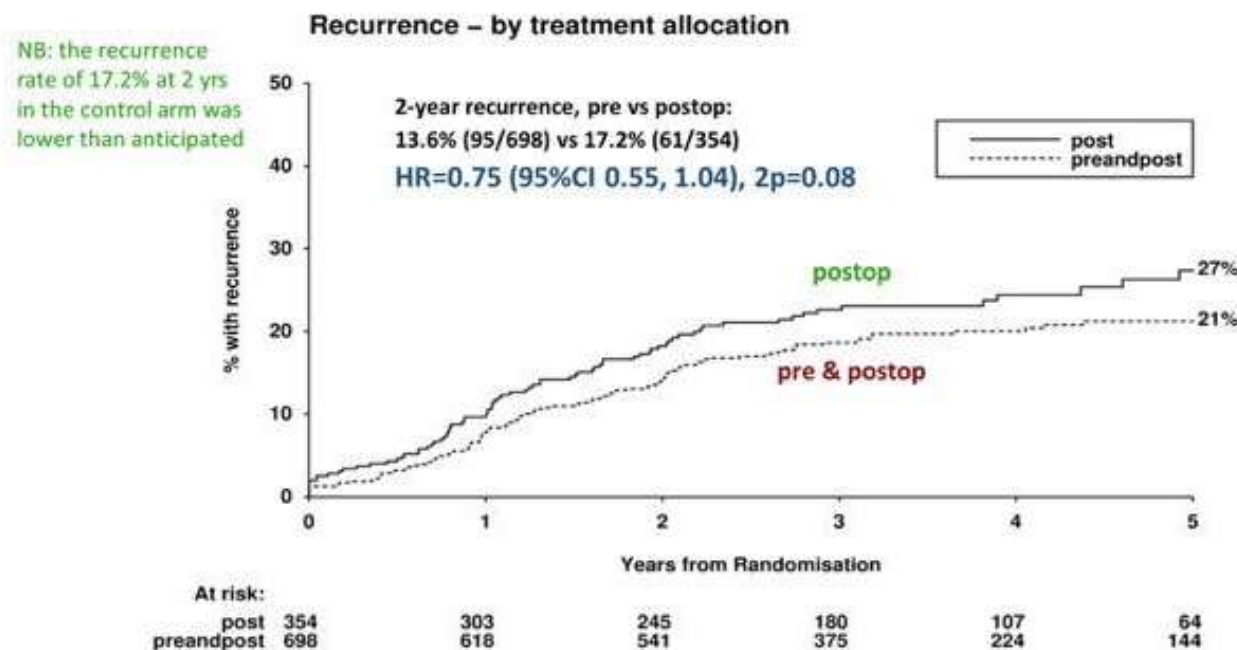
## Závěry:

1. panitumumab bez efektu v perioperační terapii
2. četnost relapsu ve 2 letech 13,6 % vs. 17,2 % (p=0.08)
3. histologická regrese u 59 % pac. včetně pCR (4 % vs. 0 %)
4. → downstaging
5. → o 50% ↓ počet nekompletních resekcí (5 % vs. 10 %)
6. léčba dobře snášená, bez navýšení perioperační morbidity

Zvažovat u:

- cT4
- bulky – uzlinového postižení
- technicky či interně inoperabilního a lokálně pokročilého onemocnění

## Primary outcome: 2-year efficacy



# V čem jsme u CRC za posledních 5 let pokročili?

## Lokalizované onemocnění:

- adjuvance – IDEA trial – zkrácení na 3m
- neoadjuvance – TNT ca rekta, neoadjuvance ca colon,
- **imunoterapie v neoadjuvanci MSI-H (dMMR) ca rekta i colon**

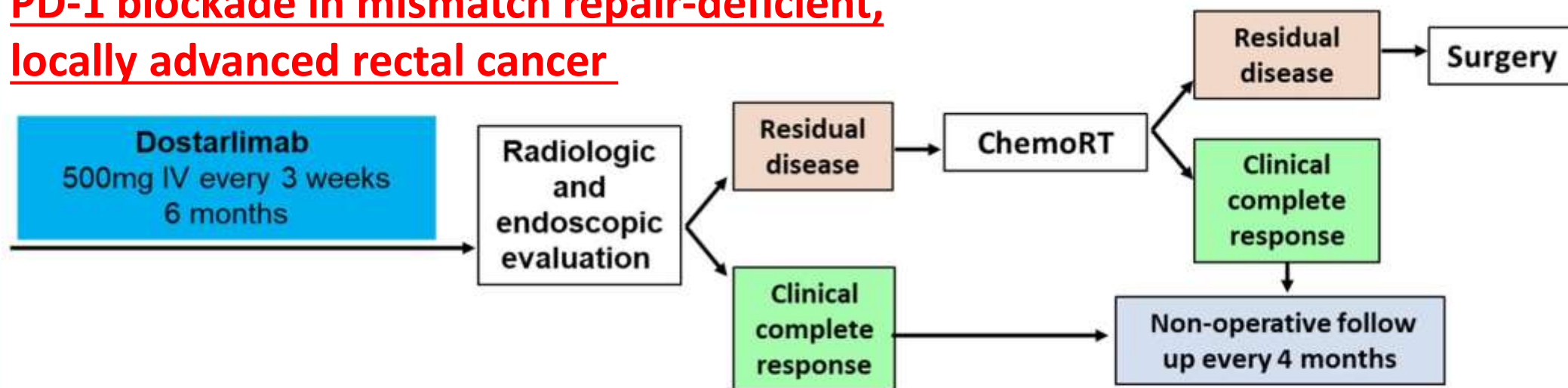
## Metastatické onemocnění:

- L vs R
- molekulární podtypy mCRC a jejich cílená léčba
- další (trifluridin/tiperacil + bevacizumab ...)

## U všech:

- testování DPD a UGT1a1

## PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer



**Patient population:** Stage II and III mismatch repair deficient rectal cancer

**Target Enrollment:** 30 subjects

**Study Design:** Simon's two stage minimax design

NCT04165772

Cercek A et al: **ASCO 2022**, abstract No. LBA5

Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al: **PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer.** N Engl J Med. June 5, 2022



# Individual responses to PD-1 blockade with dostarlimab

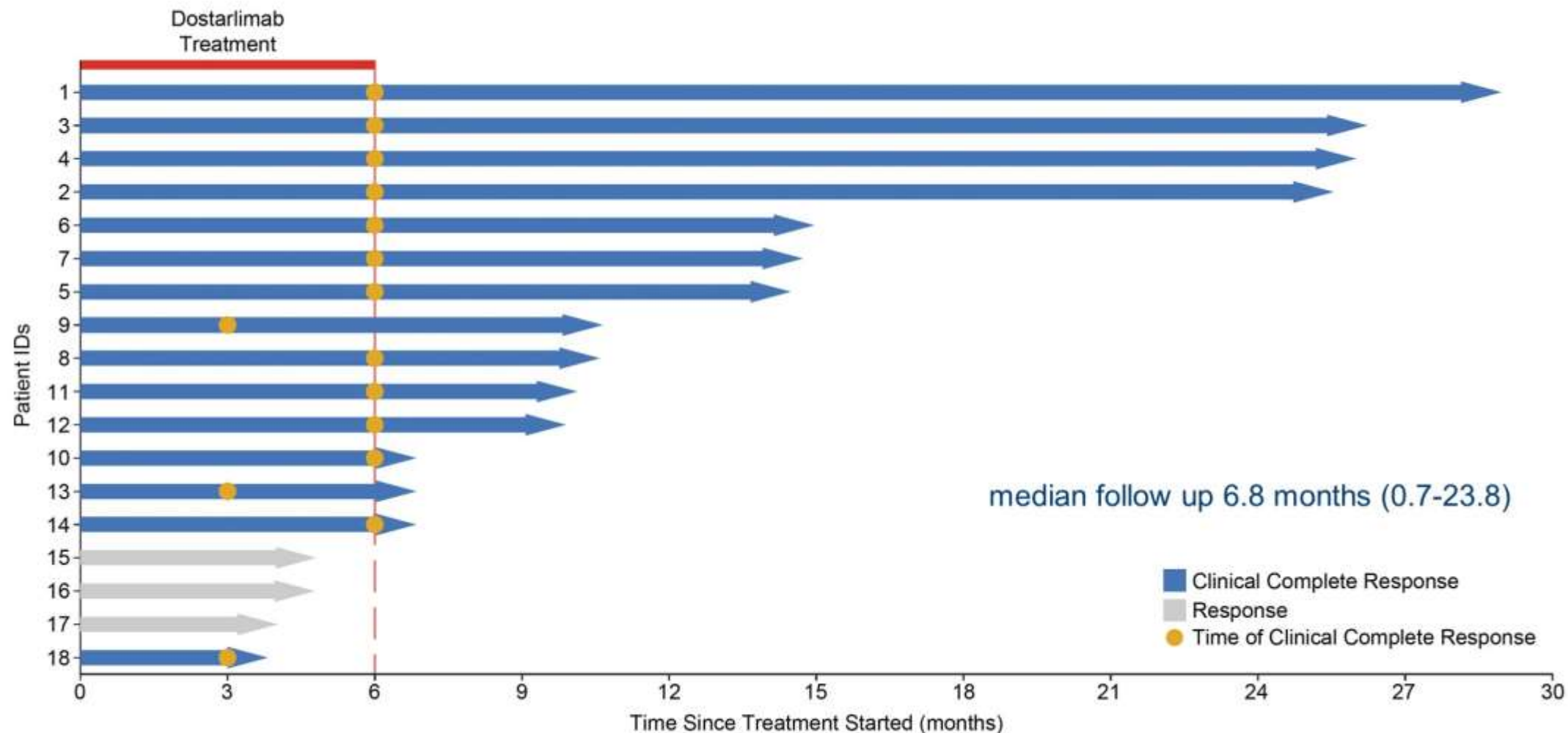
Patients who completed 6-months of dostarlimab

ID	Age	Stage T	Stage N	FU (months)	Digital rectal exam response	Endoscopic best response	Rectal MRI best response	Overall response
1	38	T4	N+	23.8	CR	CR	CR	cCR
2	30	T3	N+	20.5	CR	CR	CR	cCR
3	61	T1/2	N+	20.6	CR	CR	CR	cCR
4	28	T4	N+	20.5	CR	CR	CR	cCR
5	53	T1/2	N+	9.1	CR	CR	CR	cCR
6	77	T1/2	N+	11.0	CR	CR	CR	cCR
7	77	T1/2	N+	8.7	CR	CR	CR	cCR
8	55	T3	N+	5.0	CR	CR	CR	cCR
9	68	T3	N+	4.9	CR	CR	CR	cCR
10	78	T3	N-	1.7	CR	CR	CR	cCR
11	55	T3	N+	4.7	CR	CR	CR	cCR
12	27	T3	N+	4.4	CR	CR	CR	cCR
13	26	T3	N+	0.8	CR	CR	CR	cCR
14	43	T3	N+	0.7	CR	CR	CR	cCR

Cercek A et al: ASCO 2022, abstract No. LBA5

Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al: PD-1 blockade in mismatch repair–deficient, locally advanced rectal cancer. N Engl J Med. June 5, 2022

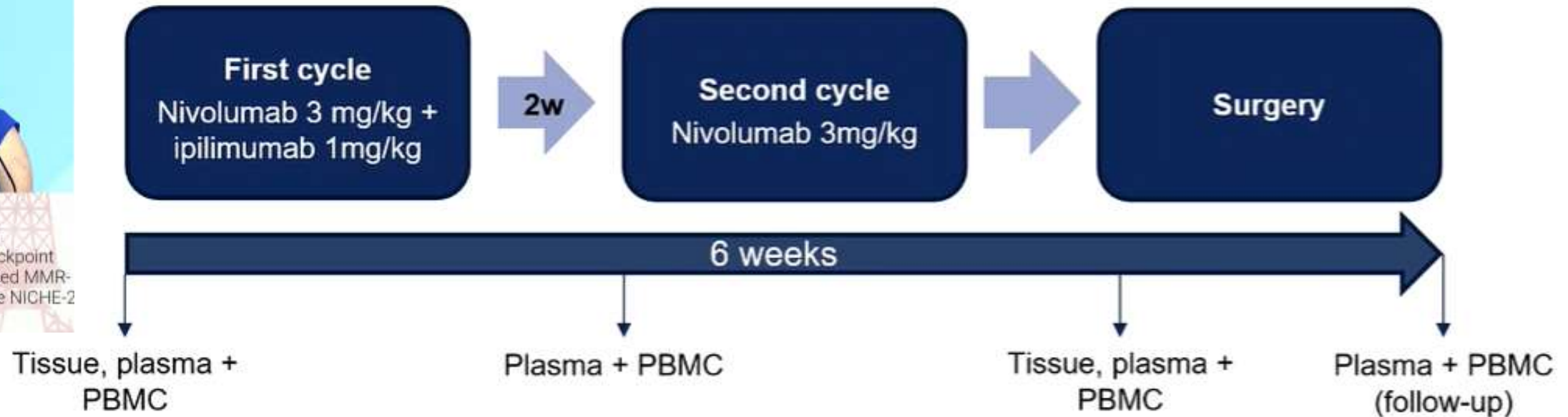
# Duration of response



- 100 % kompletní CR u prvních 14 pacientů
- žádná závažná G3-4 toxita
- žádný pac. nepotřeboval CHT, RT nebo resekci
- bez rekurence onemocnění během F-U (prozatím...)

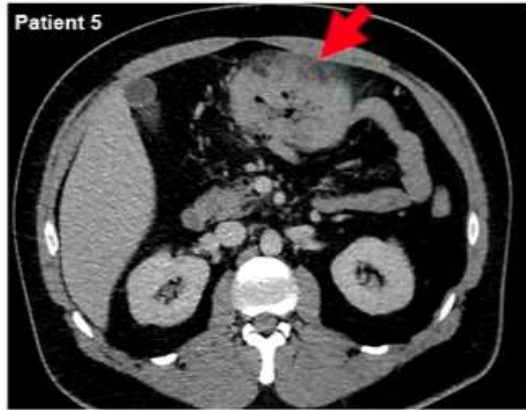
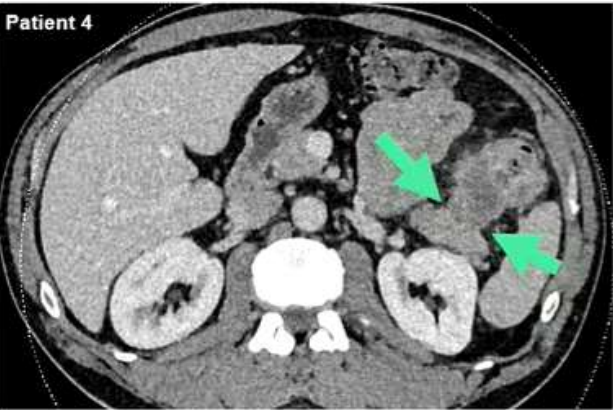
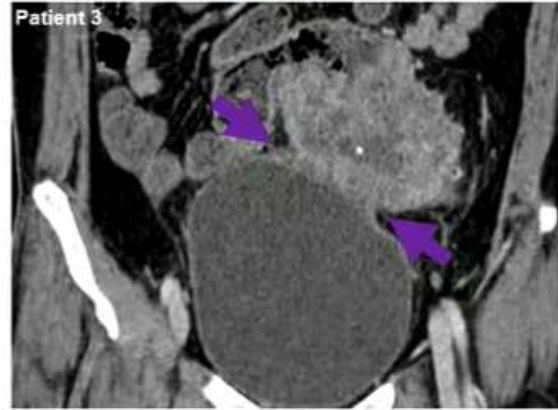
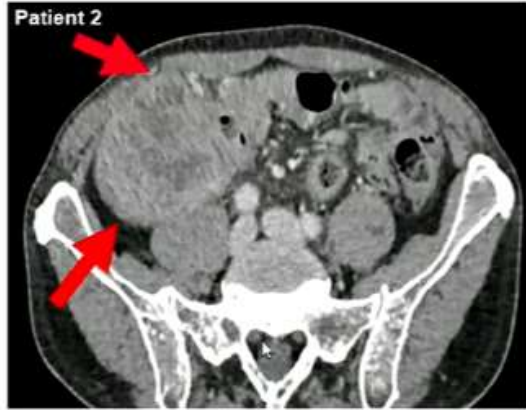
# Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study.

- Investigator-initiated, non-randomized multicenter\* study



\*6 participating hospitals in the Netherlands  
PBMC = peripheral blood mononuclear cells

# 63% clinical T4a or T4b tumors



- █ Abdominal wall
- █ Pancreas
- █ Bladder

Images are from six distinct patients within the study

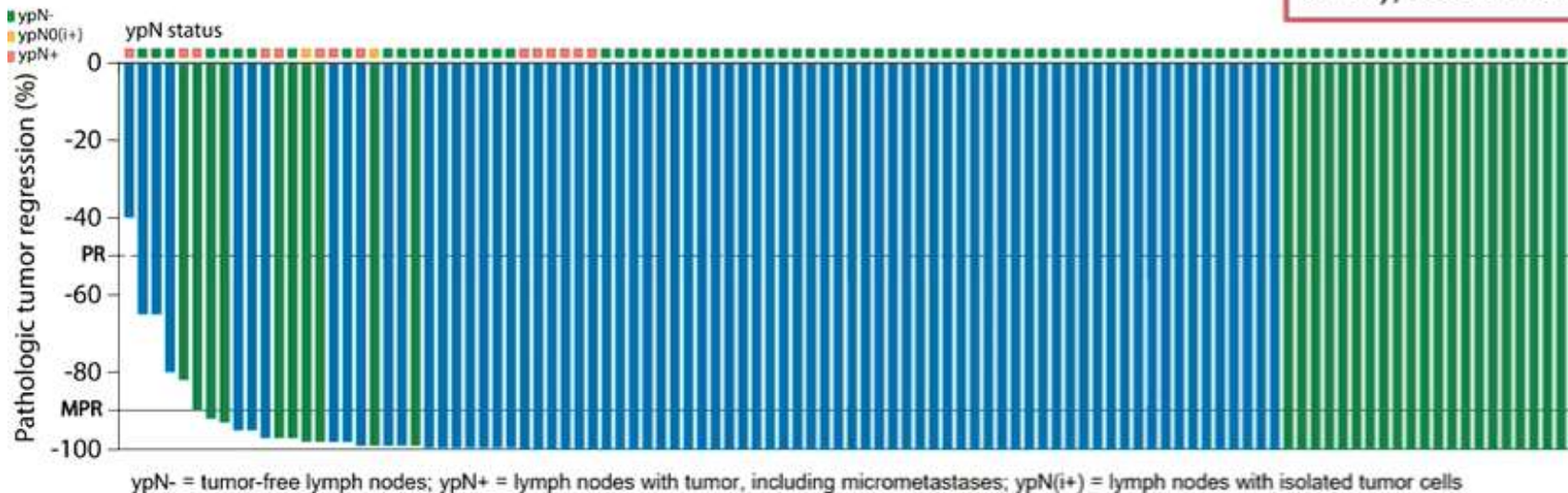
<u>Radiologic T stage</u>	
T2	17 (15%)
T3 + T3/4a	25 (22%)
<b>T4a</b>	<b>39 (35%)</b>
<b>T4b</b>	<b>31 (28%)</b>
<u>Radiologic N stage</u>	
N0	14 (13%)
N1	29 (26%)
<b>N2</b>	<b>69 (62%)</b>

<b>Radiologic high-risk with <u>both</u> T4 <u>and</u> N2</b>	<b>54 (48%)</b>
---	-----------------

# Major pathologic response in 95% of patients; 67% pCR

Pathologic response (RVT)		Patients <i>n</i> = 107
<b>Yes</b>	( $\leq 50\%$ )	<b>106 (99%)</b>
Major	( $\leq 10\%$ )	<b>102 (95%)</b>
Complete	(0%)	<b>72 (67%)</b>
Partial	(10% - 50%)	4 (4%)
<b>No</b>	( $\geq 50\%$ )	<b>1 (1%)</b>

RVT = residual viable tumor



## Adjuvant chemotherapy (CTx)

- 14 patients with ypN+ disease
- 3 patients received adjuvant CTx\*
  - 5 patients >70 years
  - 6 patients refused

\* 1 non-responder, 1 partial responder and 1 MPR

## Disease recurrence

With a median follow-up of 13.1 months (1.4 - 57.4), there have been no disease recurrences

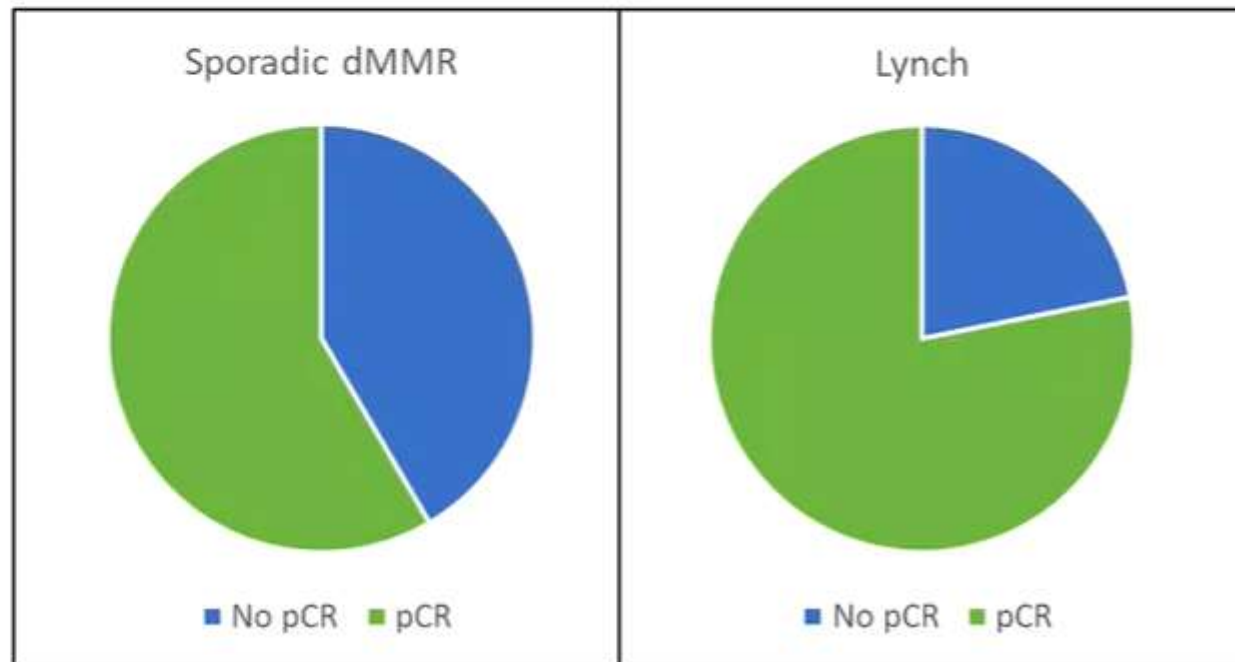
Green bars = NICHE-1 cohort  
Blue bars = NICHE-2 cohort

Copyright © 2022 by the American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Permission is required for re-use.

# pCR rate according in Lynch vs sporadic tumors

	No pCR	pCR	
<b>Sporadic tumor n = 65</b>	27 (42%)	38 (58%)	<b>p = 0.056</b>
<b>Lynch Syndrome n = 32</b>	7 (22%)	25 (78%)	

N totals 97 patients in the per protocol population for whom Lynch status was available at data cut-off



Při jen 4 týdnech léčby:

- **95 % významných patol. odpovědí**
- **67 % kompletních patol. remisí**
- jen 4 % závažných G3-4 imunitních AE
- dosud bez rekurence onemocnění

**Neoadjuvantní IT = potenciální nový standard léčby dMMR karcinomů kolon**

# Metastatický CRC (mCRC)



# V čem jsme u CRC za posledních 5 let pokročili?

## Lokalizované onemocnění:

- adjuvance – IDEA trial – zkrácení na 3m
- neoadjuvance – TNT ca rekta, neoadjuvance ca colon, imunoterapie v neoadjuvanci ca rekta i colon

## Metastatické onemocnění:

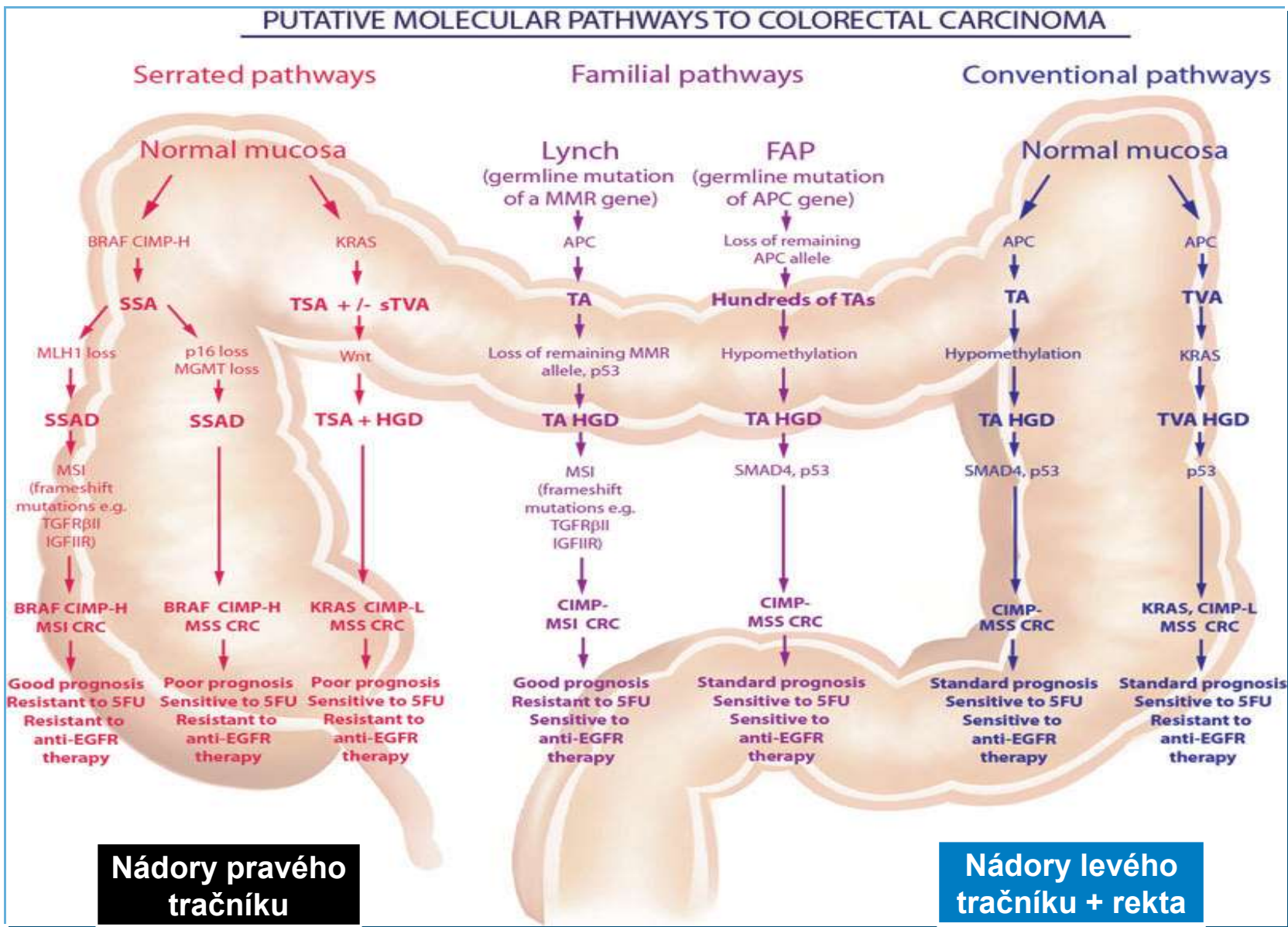
- **L vs R**
- molekulární podtypy mCRC a jejich cílená léčba
- další (trifluridin/tiperacil + bevacizumab ...)

U všech:

- testování DPD a UGT1a1



PUTATIVE MOLECULAR PATHWAYS TO COLORECTAL CARCINOMA



**Nádory pravého tračníku**

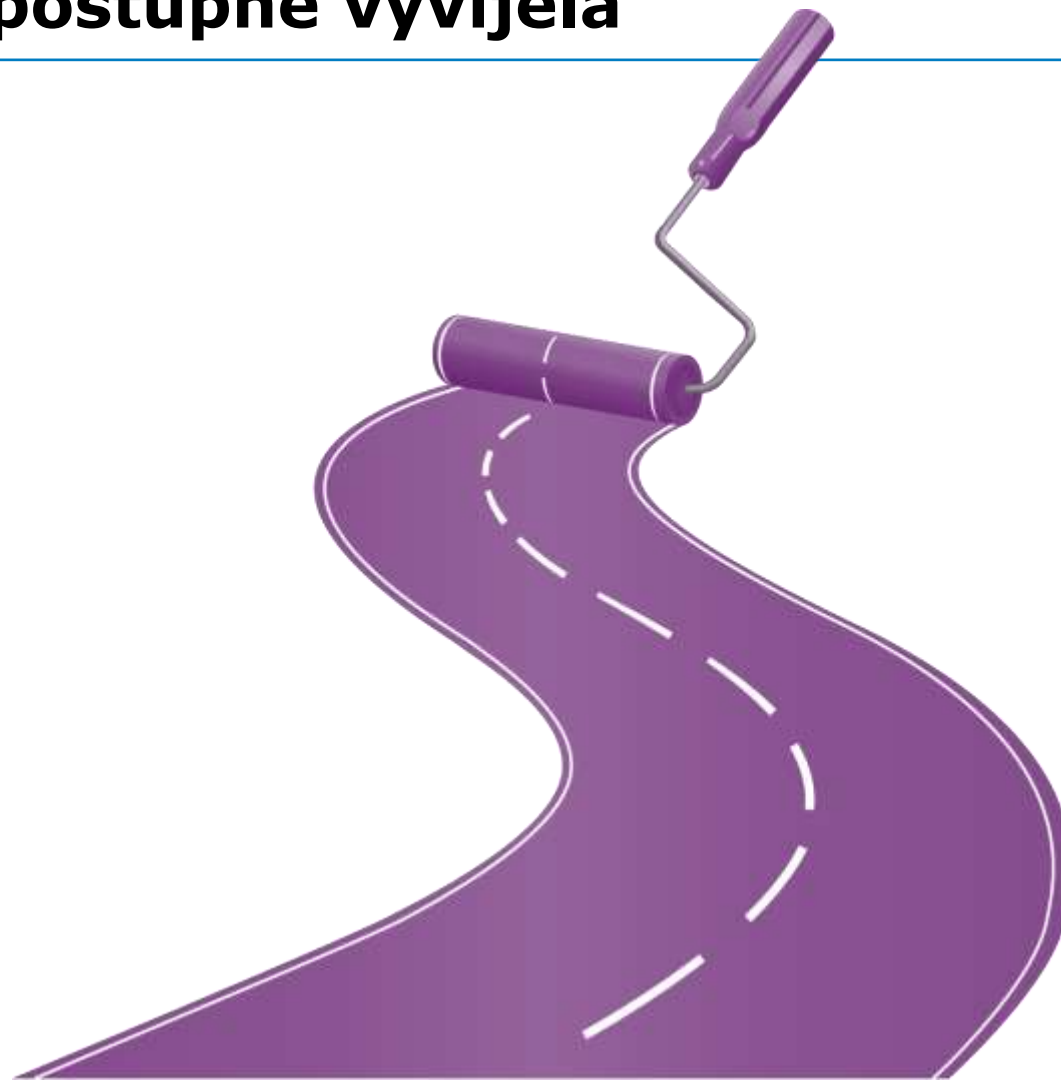
**28%**  
(rozmezí 19–38%)

**Nádory levého tračníku + rekta**

**72%**  
(rozmezí 63–81%)

# Úroveň poznání mCRC se v průběhu posledních 30 let postupně vyvíjela

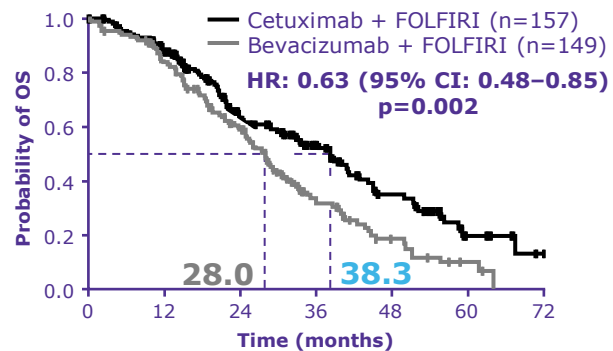
---



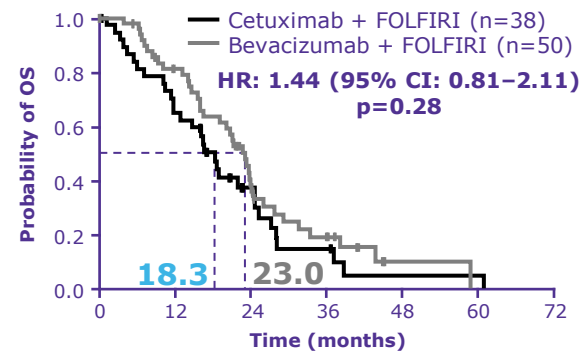
## Lokalizace primárního nádoru predikuje odpověď na anti-EGFR terapii v I. linii léčby RAS wt mCRC<sup>1,2</sup>

OS by treatment arm, according to tumor location in FIRE-3<sup>2</sup>

Left-sided



Right-sided



1. Venook A et al. ASCO 2016\_3504; 2. Tejpar S, et al. JAMA 2017;3:194-201.

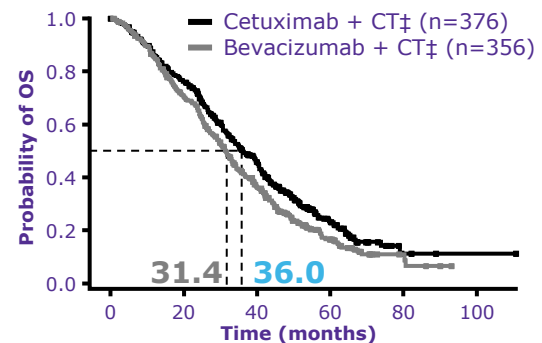
Stranová analýza  
ASCO 2016 FIRE-3  
CALGB/SWOG 80405

80. léta  
- první publikace  
upozorňující na horší  
prognózu pacientů s  
pravostrannými mCRC

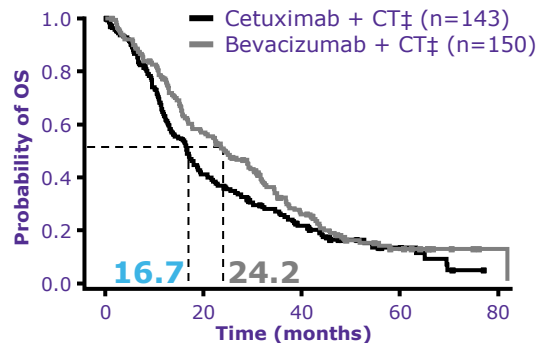
## Lokalizace primárního nádoru predikuje odpověď anti-EGFR terapii v I. linii léčby RAS wt mCRC

OS by treatment arm, according to tumor location in CALGB/SWOG 80405<sup>1</sup>

Left-sided



Right-sided



Hazard ratios not provided.

±Investigator's choice of FOLFIRI or mFOLFOX6 in CALGB/SWOG 80405.

1. Venook A et al. ASCO 2016\_3504

**Stranová analýza  
ASCO 2016 FIRE-3  
CALGB/SWOG 80405**

1980s  
First publications  
highlighting poor  
prognosis in patients  
with right-sided tumors

## U levostranných pacientů s RAS wt mCRC by měla být preferována anti-EGFR terapie

- Meta-analýza 6 randomizovaných klinických studií zkoumající prognostický a prediktivní vliv lokalizace primárního nádoru u RAS wt pacientů s mCRC léčených anti-EGFR terapií:

### Prognostický efekt:

**Horší výsledky u pravostranných oproti levostranným mCRC (OS, PFS a ORR)**

### Prediktivní efekt:

	Levostranné tumory	Pravostranné tumory
PFS	CHT+anti-EGFR > CHT nebo CHT+Bev	CHT or CHT+Bev > CHT+anti-EGFR
OS	CHT+anti-EGFR > CHT nebo CHT+Bev	CHT or CHT+Bev > CHT+anti-EGFR
ORR	CHT+anti-EGFR > CHT nebo CHT+Bev	CHT+anti-EGFR > CHT nebo CHT+Bev

1. Arnold D, ESMO 2016 special symposium.

**ESMO 2016  
specialní  
symposium**

**Stranová analýza  
ASCO 2016 FIRE-3  
CALGB/SWOG 80405**

**80. léta  
- první publikace  
upozorňující na horší  
prognózu pacientů s  
pravostrannými mCRC**

Table 1. Source of patients for the analyses

Trial name	Trial characteristics									
	Phase of trial	Chemo-therapy backbone	Bevacizumab in control arm?	Anti-EGFR therapy	Treatment line	Randomized	With KRAS evaluable	With KRAS Wt*	With all RAS wt	With all RAS wt and tumour side confirmed
CRYSTAL [28, 45, 46]	III	FOLFIRI	No	Cetuximab	1st	1217	1063	666	367 <sup>b</sup>	364
FIRE-3 [28, 36]	III	FOLFIRI	Yes	Cetuximab	1st	752	NA	609 <sup>b</sup>	400 <sup>c</sup>	394
PRIME [43, 44]	III	FOLFOX4	No	Panitumumab	1st	1183	1096	656	512	416
PEAK [35]	II	FOLFOX6	Yes	Panitumumab	1st	285	285	285	170 <sup>d</sup>	143
CALGB 80405 [27, 38]	III	FOLFIRI/ FOLFOX6	Yes	Cetuximab	1st	1137	1137	1137	526 <sup>e</sup>	474
20050181 [48]	III	FOLFIRI	No	Panitumumab	2nd	1186	1083	597	421	368

Holch et al. 2017  
Arnold et al. 2017  
(ESMO meta-analyza)

Rozsáhlá ESMO meta-analyza + podpořena další separátní meta-analyzou na stejné téma

ESMO special article<sup>1</sup>



Studie

CALGB/SWOG 80405  
FIRE-3  
PEAK

Summary, (FE)  
Summary, (RE)

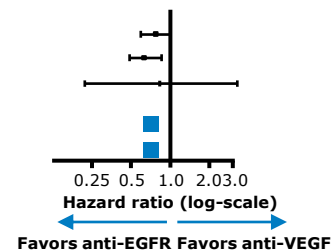
Arnold D, et al.  
Ann Oncol  
2017;28:1713–29.

Holch meta-analysis of OS<sup>2</sup>

OS favors anti-EGFR therapy + CT over bevacizumab + CT in left-sided RAS wt mCRC

Studie	n	Weight(%)	OS HR	95% CI	p-value
CALGB/SWOG 80405	325	53.8	0.77	(0.59–0.99)	
FIRE-3	306	44.2	0.63	(0.48–0.85)	
PEAK	107	2	0.84	(0.22–3.27)	
Summary, (FE)			<b>0.71</b>	<b>(0.58–0.85)</b>	<b>0.0003</b>
Summary, (RE)			<b>0.71</b>	<b>(0.58–0.85)</b>	<b>0.0003</b>

Heterogeneity: I<sup>2</sup> = 0%, 95% CI = (0–95.1%)  
p-value = 0.575 (Chi-square test)



ESMO 2016  
special  
symposium

1. Arnold D, et al. Ann Oncol 2017;28:1713–29; 2. Holch JW, et al. Eur J Cancer 2017;70:87–98.

## SPECIAL ARTICLE

# Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials<sup>†</sup>

D. Arnold<sup>1</sup>, B. Lueza<sup>2</sup>, J.-Y. Douillard<sup>3</sup>, M. Peeters<sup>4</sup>, H.-J. Lenz<sup>5</sup>, A. Venook<sup>6</sup>, V. Heinemann<sup>7</sup>, E. Van Cutsem<sup>8</sup>, J.-P. Pignon<sup>2</sup>, J. Tabernero<sup>9</sup>, A. Cervantes<sup>10,11</sup> & F. Ciardiello<sup>12\*</sup>

**Table 1. Source of patients for the analyses**

Trial name	Trial characteristics									
	Phase of trial	Chemo-therapy backbone	Bevacizumab in control arm?	Anti-EGFR therapy	Treatment line	Randomized	With <i>KRAS</i> evaluable	With <i>KRAS</i> Wt <sup>a</sup>	With all <i>RAS</i> wt	With all <i>RAS</i> wt and tumour side confirmed
<b>CRYSTAL</b> [28, 45, 46]	III	FOLFIRI	No	Cetuximab	1st	1217	1063	666	367 <sup>b</sup>	364
<b>FIRE-3</b> [28, 36]	III	FOLFIRI	Yes	Cetuximab	1st	752	NA	609 <sup>d</sup>	403 <sup>e</sup>	394
<b>PRIME</b> [43, 44]	III	FOLFOX4	No	Panitumumab	1st	1183	1096	656	512	416
<b>PEAK</b> [35]	II	FOLFOX6	Yes	Panitumumab	1st	285	285	285	170 <sup>f</sup>	143
<b>CALGB 80405</b> [27, 38]	III	FOLFIRI/FOLFOX6	Yes	Cetuximab	1st	1137	1137	1137	526 <sup>g</sup>	474
<b>20050181</b> [48]	III	FOLFIRI	No	Panitumumab	2nd	1186	1083	597	421	368

# V čem jsme u CRC za posledních 5 let pokročili?

## Lokalizované onemocnění:

- adjuvance – IDEA trial – zkrácení na 3m
- neoadjuvance – TNT ca rekta, neoadjuvance ca colon, imunoterapie v neoadjuvanci ca rekta i colon

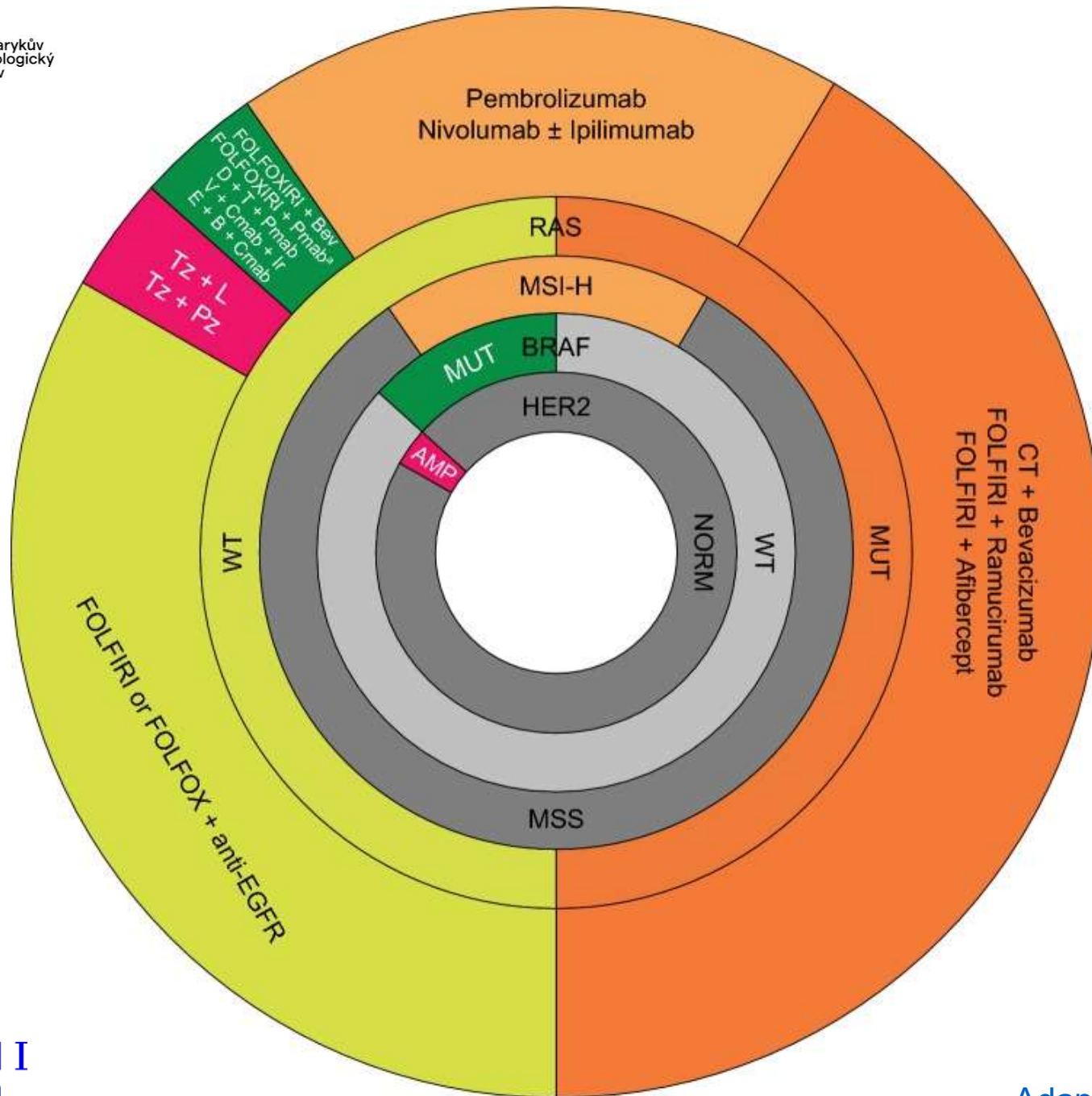
## Metastatické onemocnění:

- L vs R
- **molekulární podtypy mCRC a jejich cílená léčba**
- další (trifluridin/tiperacil + bevacizumab ...)

U všech:

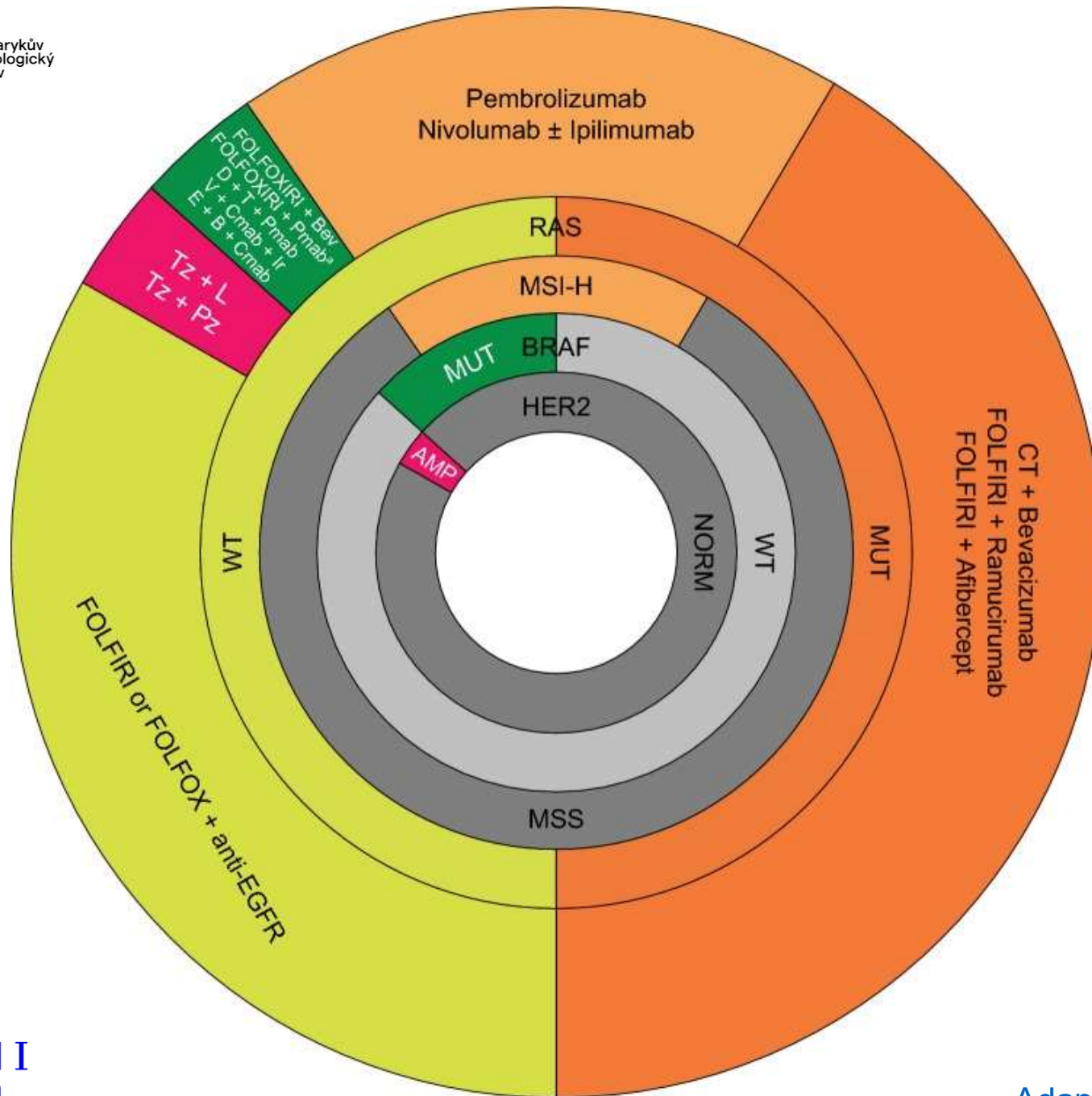
- testování DPD a UGT1a1





## Molekulární podtypy mCRC:

- **50 % mRAS**
- 8-12 % mBRAF
- 2-5 % MSI-H (dMMR)
- 2-5 % HER2 amplif.
- *další (MET ampl., DDR...)*



## Molekulární podtypy mCRC:

- **50 % mRAS**

- 8-12 % mBRAF

- 2-5 % MSI-H (dMMR)

- 2-5 % HER2 amplif.

- *další (MET ampl., DDR...)*

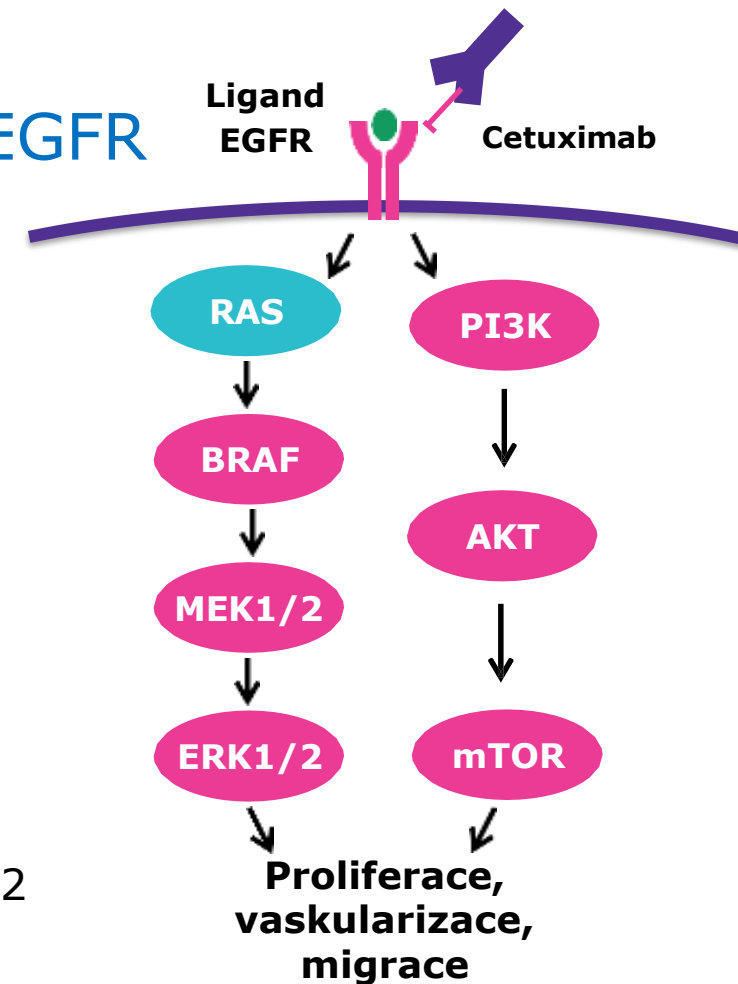
# (K)RAS

- je klíčovou downstream komponentou signalizace EGFR

- aktivace zvyšuje buněčnou proliferaci a přežití buněk<sup>25</sup>

## Mutovaný gen RAS → trvale aktivní protein Ras

- u cca **30 %** všech lidských typů nádorů<sup>29</sup> včetně CRC
- (u pankreatu 90 %) <sup>26,30,31</sup>
- detekovány u **~ 50 % pacientů s mCRC**
  - ~ 40 % s mutacemi v exonu 2 genu KRAS [v kodonech 12 a 13]<sup>32</sup>
  - ~ 10–20 % s „novými“ mutacemi NRAS a KRAS (RAS mt)\*<sup>33,34</sup>



\*Ve třetím [kodony 59 a 61] nebo čtvrtém [kodony 117 nebo 146] exonu KRAS nebo v NRAS (2. exon [kodony 12 /13], 3. exon [kodony 59 a 61] nebo 4. exon [kodony 117 nebo 146]). GTP, guanosin-5'-trifosfát. 25. Normanno N, et al. Nat Rev Clin Oncol 2009;6:519–527; 26. Kranenburg O. Biochim Biophys Acta 2005;1756:81–82; 27. Malumbres M and Barbacid M. Nat Rev Cancer 2003;3:459–465; 28. Zenonos K and Kyprianou K. World J Gastrointest Oncol 2013;5:97–101; 29. Fernandez-Medarde A and Santos E. Genes Cancer 2011;2:344–358; 30. Barry E, et al. Cancer 2016;106:1036–1040; 31. Andreyev H, et al. Gut 1997;41:323–329; 32. Yoon H, et al. Clin Canc Res 2014;20:3033–3043; 33. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2015;33:692–700; 34. Sorich MJ, et al. Ann Oncol 2015;26:13–21.

# Skupina signálních proteinů RAS

## anti-EGFR terapie jen u RAS wt !!

### Neselektovaná populace (ITT)



### Populace KRAS (exon 2) wt



### Populace RAS wt



	CRYSTAL	PRIME
OS	0,93 <sup>35</sup>	NR
HR	0,80 <sup>36</sup>	0,83 <sup>37</sup>
	0,69 <sup>33</sup>	0,78 <sup>38</sup>

**2004:** EMA schvaluje cetuximab pro předléčené pacienty s **mCRC** (neselekt. populace)<sup>39</sup>

**2008:** Výbor CHMP vydal kladné stanovisko ke změně indikace umožňující kombinaci cetuximabu s ChT v 1L. Omezil také použití cetuximabu pouze na pacienty s mCRC, **KRAS wt**, ve všech liniích<sup>40</sup>

**2013:** Výbor CHMP vydal kladné stanovisko ke změně indikace k výběru pacientů s mCRC **RAS wt**<sup>41</sup>

1L, první linie; ChT, chemoterapie; CHMP, Výbor pro humánní léčivé přípravky; EMA, Evropská agentura pro léčivé přípravky; HR, poměr rizik; ITT, léčebný záměr.

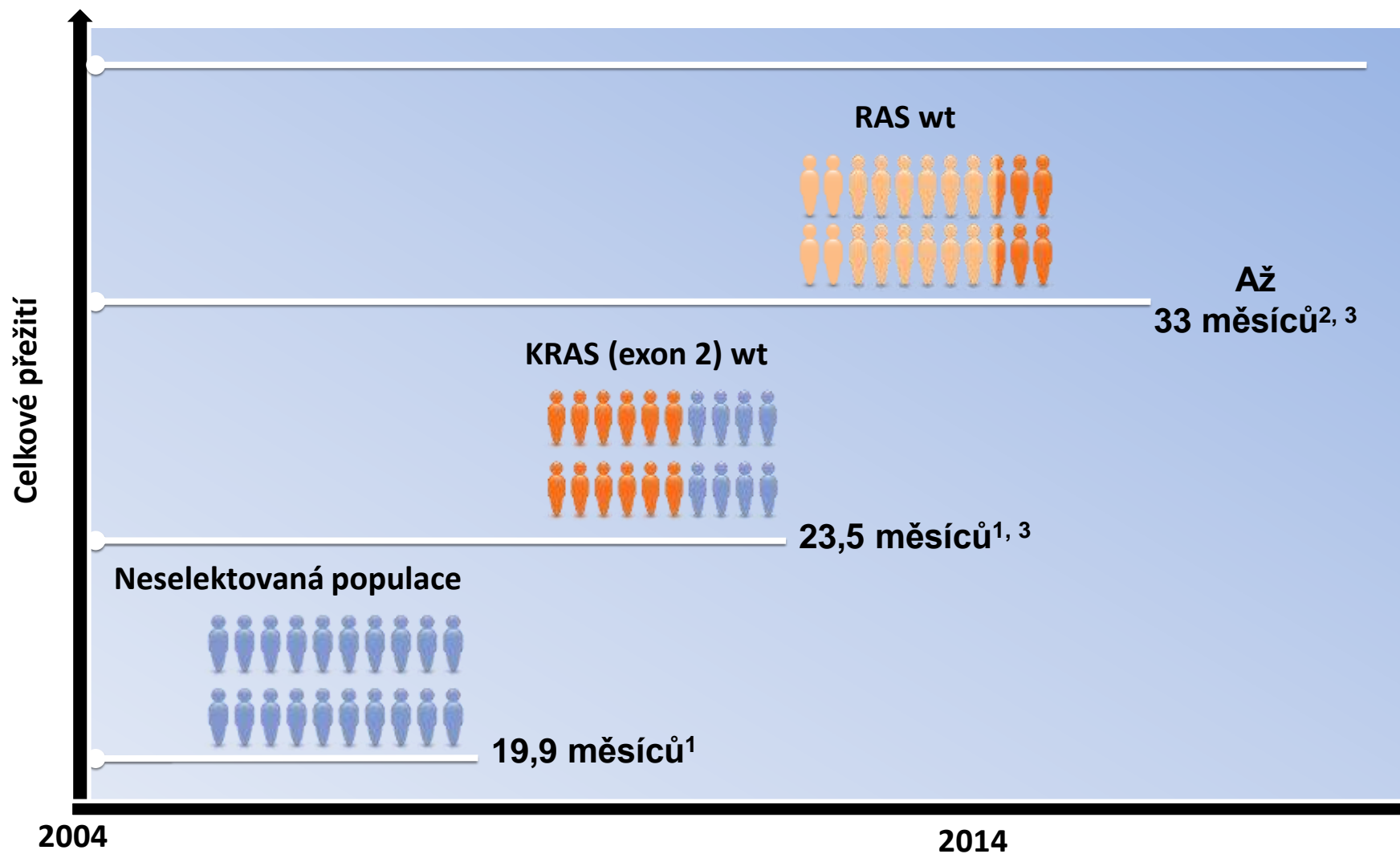
33. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2015;33:692-700; 35. Van Cutsem E, et al. N Engl J Med 2009;360:1408-1417; 36. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011;29:2011-2019;

37. Douillard J-Y, et al. ASCO 2013 (Abstrakt č. 3620); 38. Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023-1034; 39. EMA Erbitux Vědecká diskuse EPAR. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000558/WC500029116.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000558/WC500029116.pdf); 40. Kladné stanovisko EMA CHMP k souhrnu údajů o přípravku Erbitux za rok 2008.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000558/WC500059827.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000558/WC500059827.pdf); 41. Kladné stanovisko EMA CHMP k souhrnu údajů o přípravku Erbitux za rok 2013.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000558/WC500155463.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000558/WC500155463.pdf). (Vše cit. v březnu 2021).

# Personalizace léčby mCRC vede k prodloužení mOS !!!



1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011;29:2011–2019, 2. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065–1075, 3. Erbitux SmPC 06/2014

**RAS mt** je **negativně prediktivní** – predikuje rezistenci k anti-EGFR terapii !!  
 Na rozdíl od populace RAS wt nepředstavuje přidání anti-EGFR protilátek k CHT u pacientů s nádory RAS mt žádný přínos

**CRYSTAL**  
**RAS mt<sup>\*33</sup>**

	Cetuximab + FOLFIRI (n = 246)	FOLFIRI (n = 214)
<b>Medián OS, v měsících</b>	16,4	17,7
<b>HR (95% CI)</b>	1,05 (0,86–1,28) p = 0,64	
<b>Medián PFS, v měsících</b>	7,4	7,5
<b>HR (95% CI)</b>	1,10 (0,85–1,42) p = 0,47	
<b>ORR, %</b>	31,7	36,0
<b>Poměr šancí (95% CI)</b>	0,85 (0,58–1,25) p = 0,40	

**OPUS**  
**RAS mt<sup>+42</sup>**

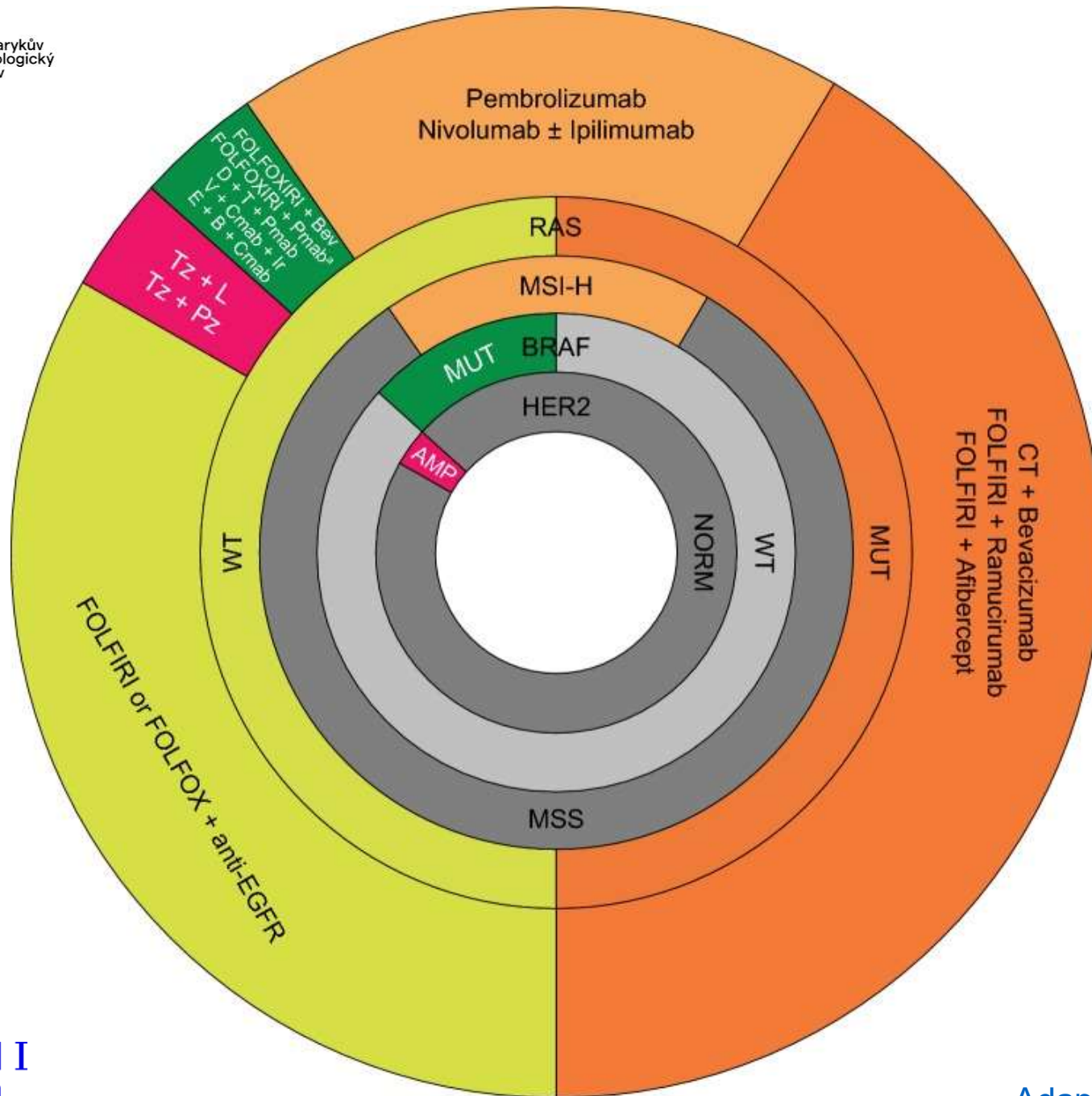
	Cetuximab + FOLFOX4 (n = 92)	FOLFOX4 (n = 75)
<b>Medián PFS, v měsících</b>	5,6	7,8
<b>HR (95% CI)</b>	1,54 (1,04–2,29) p = 0,031	
<b>ORR, %</b>	37,0	51,0
<b>OR (95% CI)</b>	0,58 (0,31–1,08) p = 0,087	
<b>Medián OS, v měsících</b>	13,5	17,8
<b>HR (95% CI)</b>	1,29 (0,91–1,84) p = 0,157	

**PRIME**  
**RAS mt<sup>38</sup>**

	Pani + FOLFOX (n = 272)	FOLFOX (n = 276)
<b>Medián PFS, v měsících</b>	7,3	8,7
<b>HR (95% CI)</b>	1,31 (1,07–1,60) p = 0,008	
<b>Medián OS, v měsících</b>	15,6	19,2
<b>HR (95% CI)</b>	1,25 (1,02–1,55) p = 0,03	
<b>ORR, % (95% CI)</b>	NA	NA
<b>Poměr šancí (95% CI)</b>	NA	NA

  = žádný přínos kombinace anti-EGFR + ChT oproti ChT   = horší výsledek kombinace anti-EGFR + ChT oproti ChT

\*Mutace v kterémkoli z 2., 3. a 4. exonu KRAS nebo 2., 3. a 4. exonu NRAS; †Mutace v kterémkoli z 2., 3. a 4. exonu KRAS nebo 2., 3. a 4. exonu NRAS; 5% mezní hodnota citlivosti. CI, interval spolehlivosti; PFS, přežití bez progresce; NA, není relevantní; ORR, míra objektivních odpovědí; pani, panitumumab. 33. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2015;33:692–700; 38. Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023–1034; 42. Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer 2015;51:1243–1252.



## Molekulární podtypy mCRC:

- 50 % mRAS

**(2-4 % KRAS G12C)**

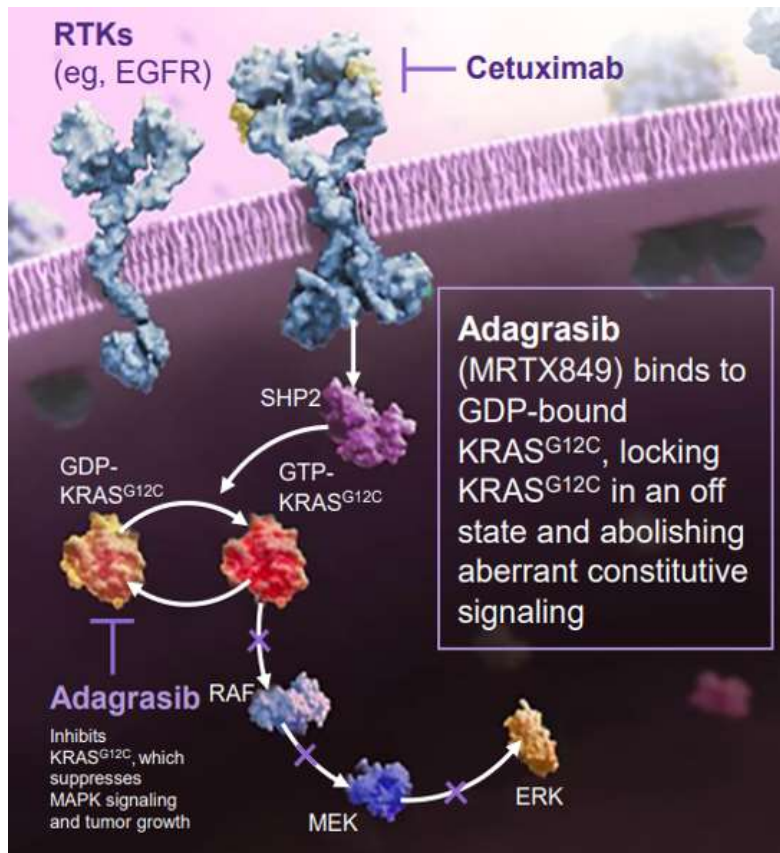
**NE PREDIKTOR, ALE TARGET !!!**

**NE NEGATIVNÍ PREDIKTOR antiEGFR,  
ale POZITIVNÍ PREDIKTOR antiKRAS G12C**

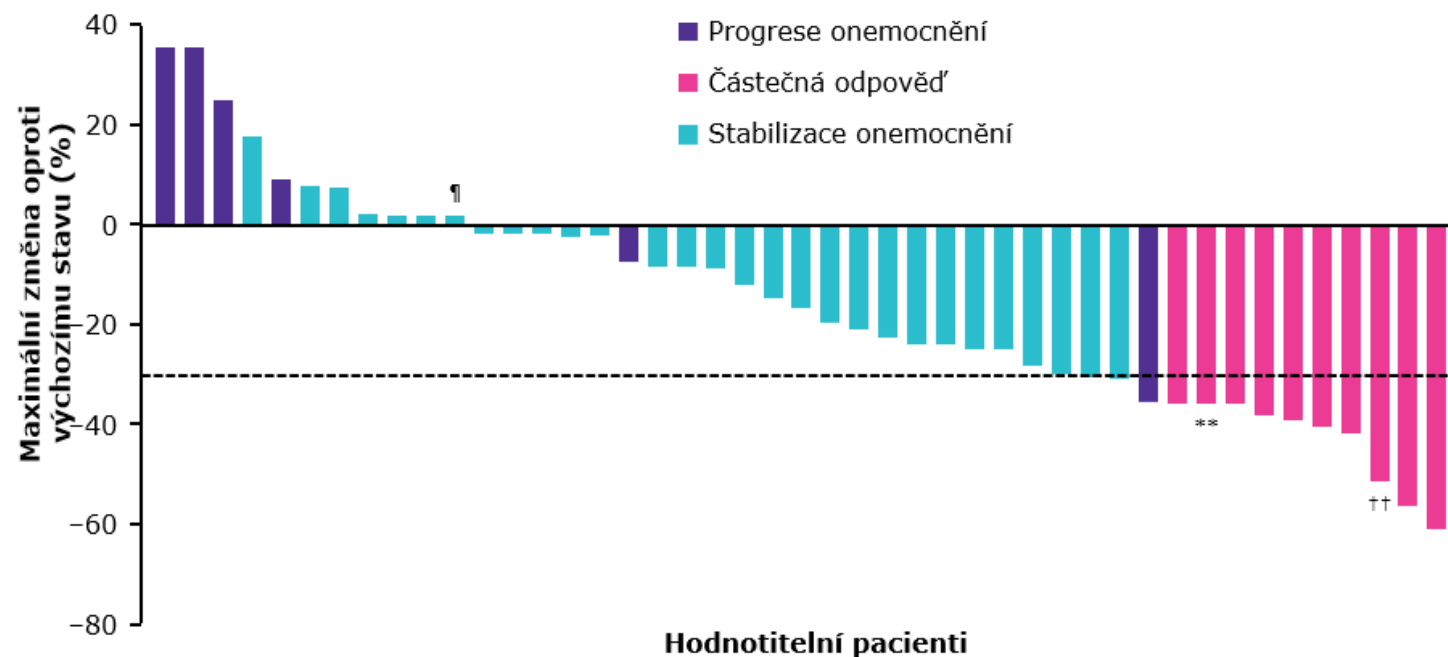
- 2-5 % MSI-H (dMMR)
- 2-5 % HER2 amplif.
- *další (MET ampl., DDR...)*

ESMO 2021; Weiss J, et al. Abstrakt č. LBA6

## KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) v monoterapii nebo v kombinaci s cetuximabem\* u pacientů s CRC s mutací KRAS G12C (fáze Ib/II, n = 45)



**Adagrasib v monoterapii u pacientů s pokročilým CRC:**  
- nejlepší změna nádoru oproti výchozímu stavu



- **Adagrasib v monoterapii** (fáze Ib/II, n = 45): **ORR 22 %**, **DCR 87 %**;
- medián DoR 4,2 měsíce (2,3; 6,9), mPFS\*\* 5,6 měsíce (95% CI: 4,1; 8,3)



# Efficacy of KRAS G12C inhibition in mCRC patients

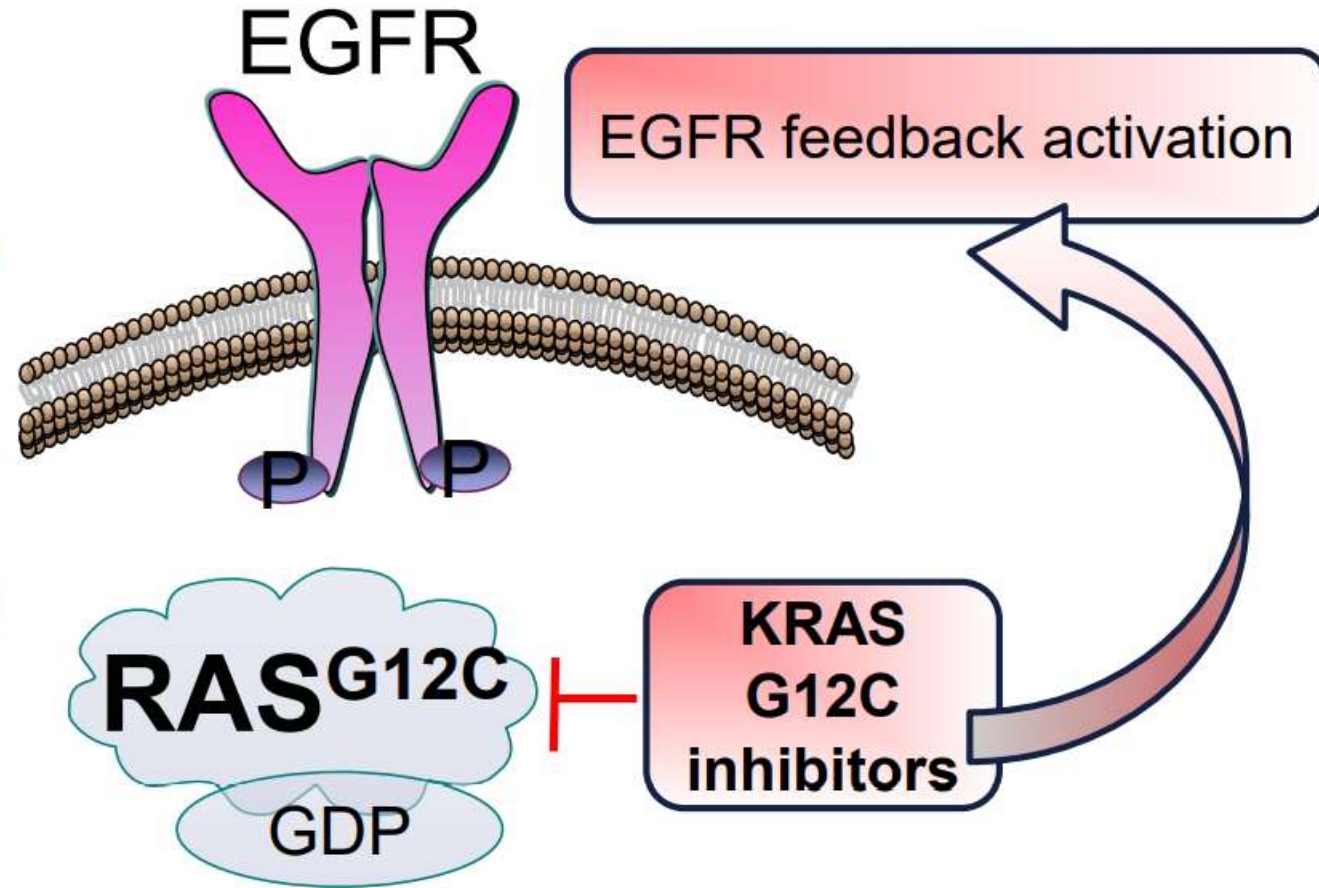
**KRAS G12C inhibitor monotherapy**  
response rate in mCRC

**Sotorasib: 12%**  
(3/25 at full 960 mg dose)

Hong D.S., et al., N Engl J Med 2020; 383:1207-121

**Adagrasib: 22%** (10/45)

• Weiss J et al., ESMO 2021



# Efficacy of combined EGFR + KRAS G12C inhibition in mCRC

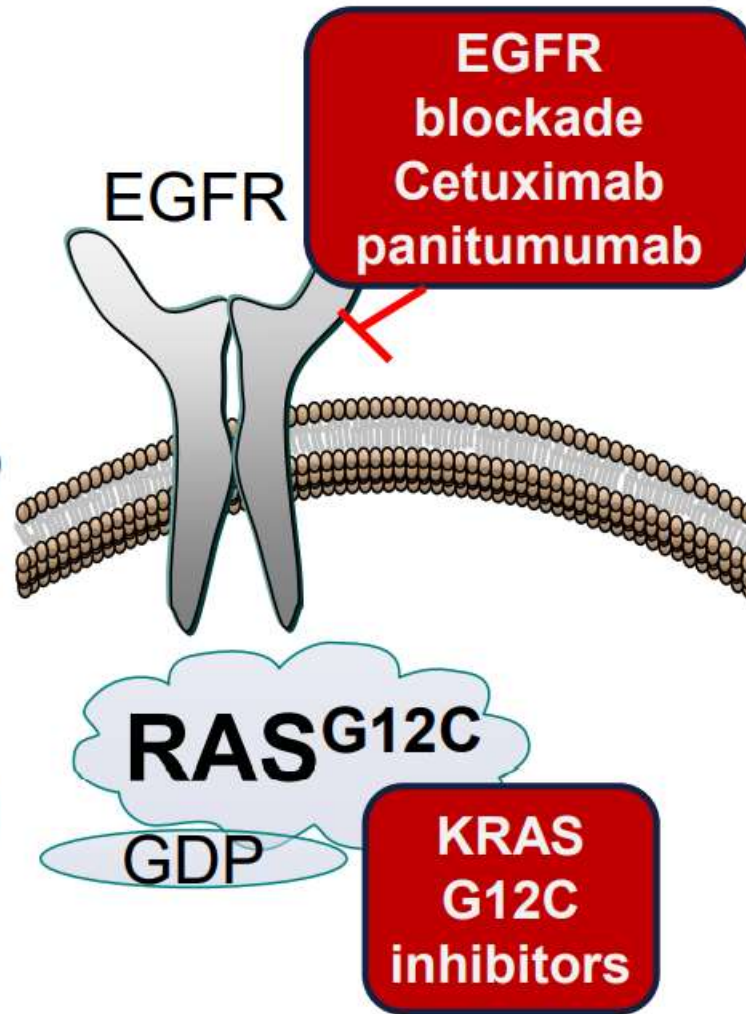
**KRAS G12C inhibitor monotherapy**  
response rate in mCRC

**Sotorasib: 12%**  
(3/25 at full 960 mg dose)

Hong D.S., et al., N Engl J Med 2020; 383:1207-121

**Adagrasib: 22%** (10/45)

Weiss J et al., ESMO 2021



**KRAS G12C inhibitor + anti-EGFR moAb**  
response rate in mCRC

**Sotorasib+Panitumumab: 33%**  
(6/18 with 3 unconfirmed PRs)

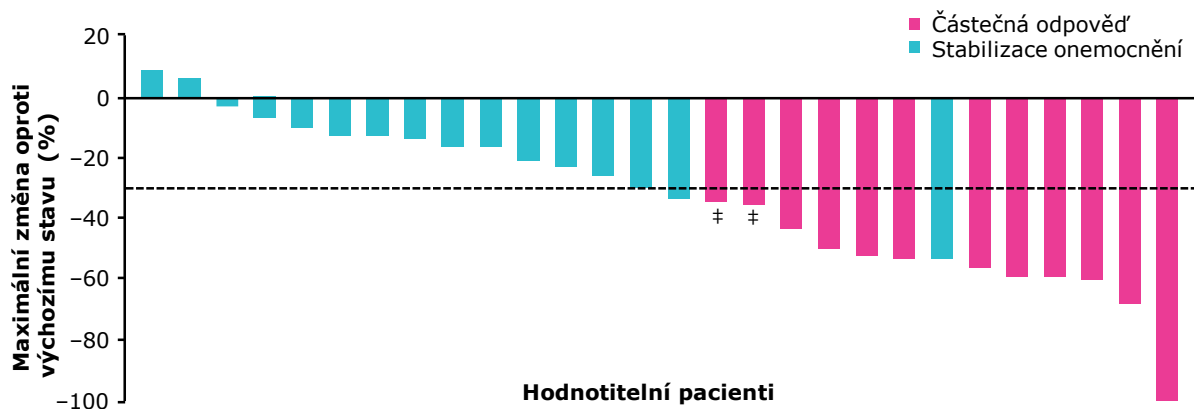
Fakih H et al., ESMO 2021, Poster 434

**Adagrasib+Cetuximab: 43%**  
(10/45 with 2 unconfirmed PRs)

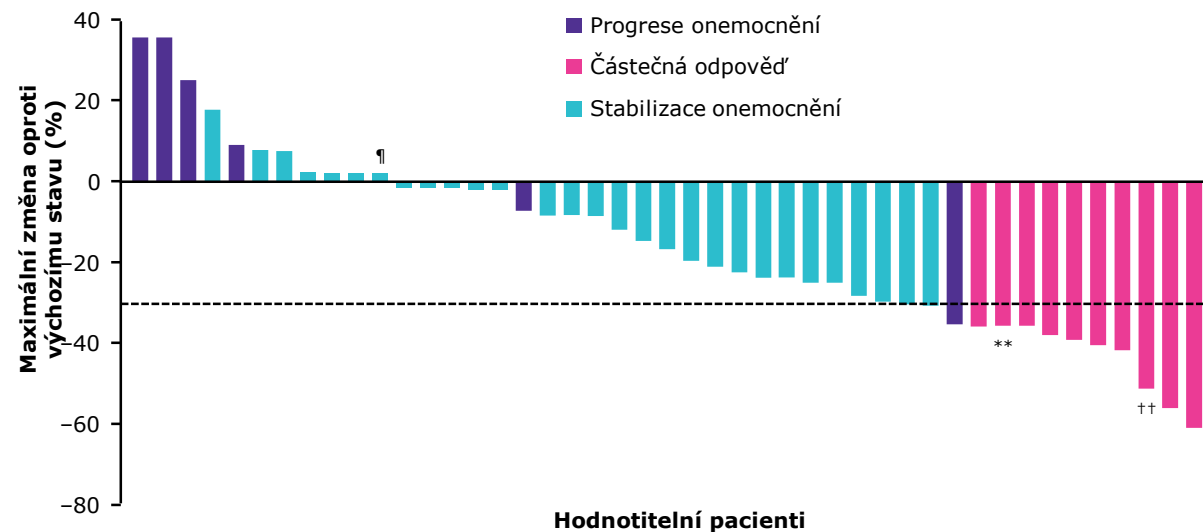
Weiss J et al., ESMO 2021

## KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) v monoterapii nebo v kombinaci s cetuximabem\* u pacientů s CRC s mutací KRAS G12C

**Adagrasib + cetuximab\*** u pacientů s pokročilým CRC:  
nejlepší změna nádoru oproti výchozímu stavu (fáze Ib, n = 28)



**Adagrasib v monoterapii** u pacientů s pokročilým CRC:  
nejlepší změna nádoru oproti výchozímu stavu (fáze Ib/II, n = 45)

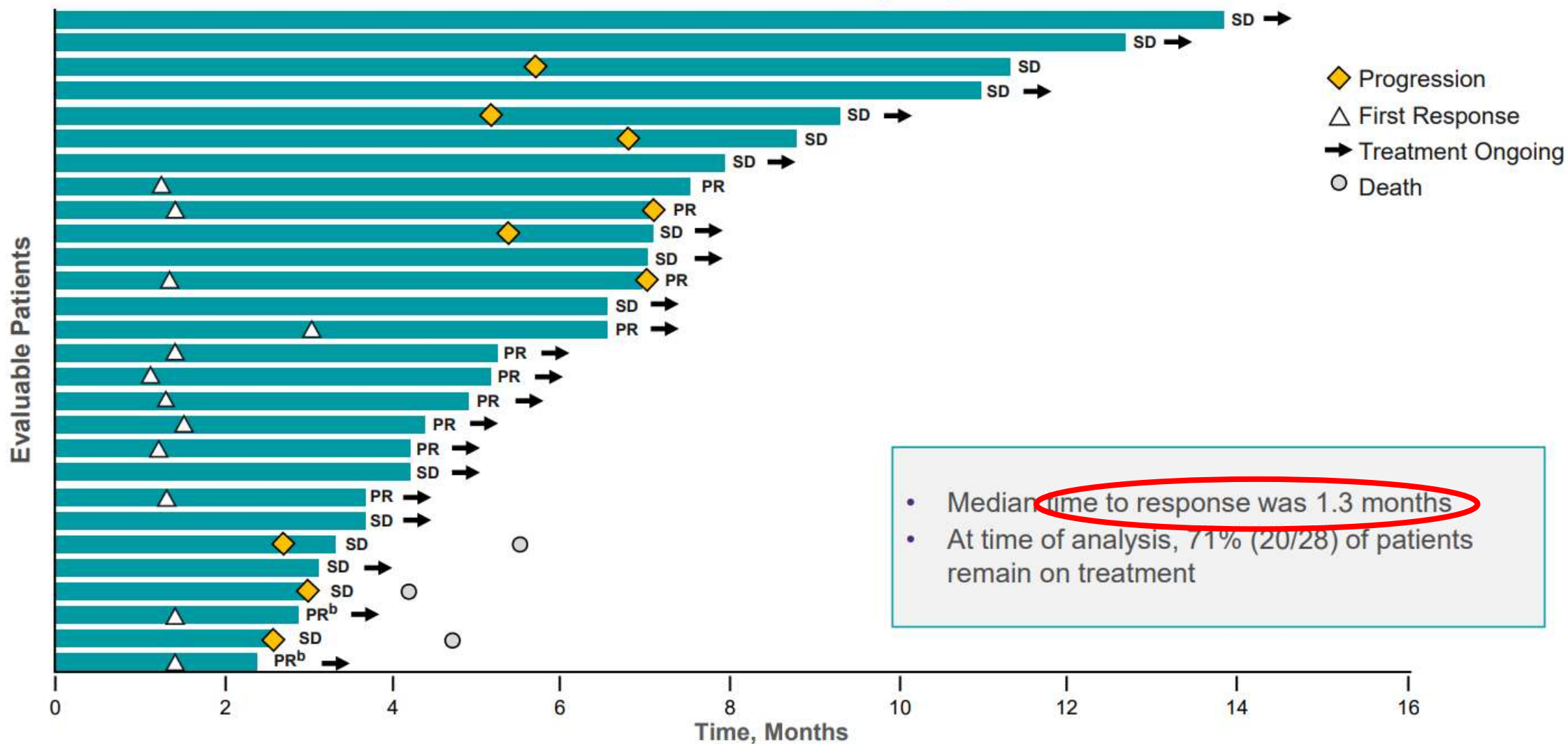


### Výsledky:

- **Adagrasib + cetuximab\*** (fáze Ib, n = 28) **ORR 43 %, DCR 100 %**
- **Adagrasib v monoterapii** (fáze Ib/II, n = 45): **ORR 22 %, DCR 87 %**; medián DoR 4,2 měsíce (2,3; 6,9), mPFS\*\* 5,6 měsíce (95% CI: 4,1; 8,3)

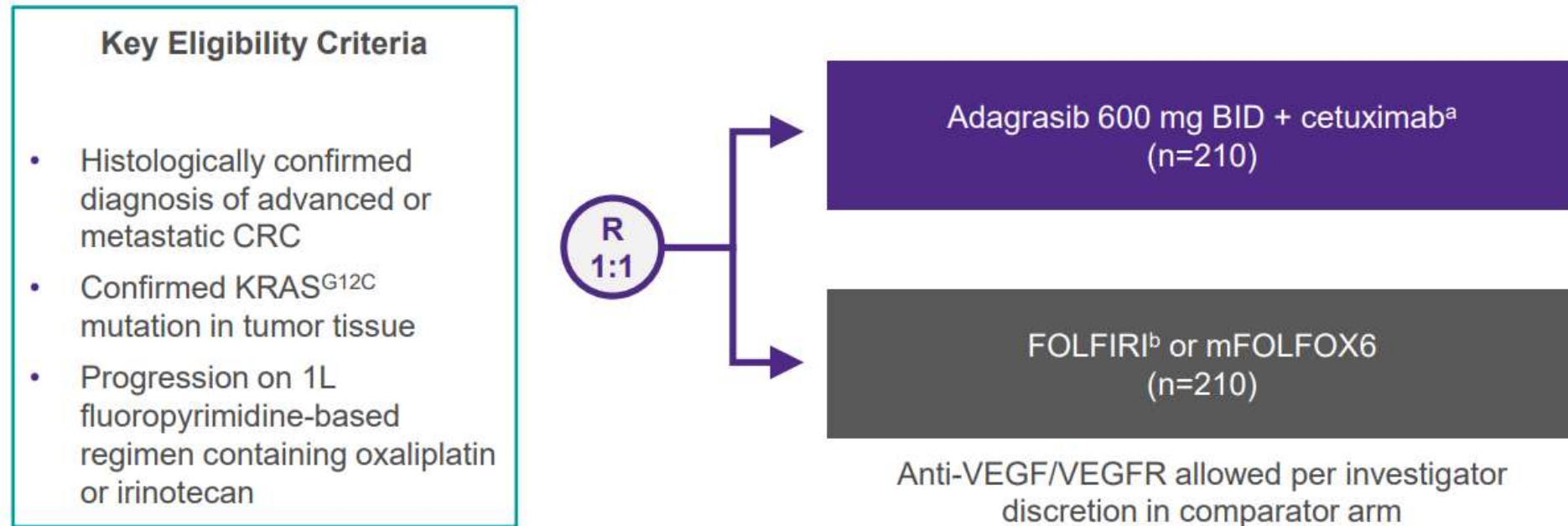
# Adagrasib + Cetuximab in Patients With Advanced CRC: Duration of Treatment

Duration of Treatment (n=28)<sup>a</sup>



<sup>a</sup>All results are based on investigator assessments. <sup>b</sup>At the time of the 9 July 2021 data cutoff, 2 patients had uPRs. Data as of 9 July 2021 (median follow-up: 7 months).

# KRYSTAL-10 (849-010): Phase 3 Randomized, Open-Label Trial of 2L Adagrasib + Cetuximab vs Chemotherapy in mCRC With KRAS<sup>G12C</sup> Mutation



## Outcome Measures

**Primary:** PFS, OS

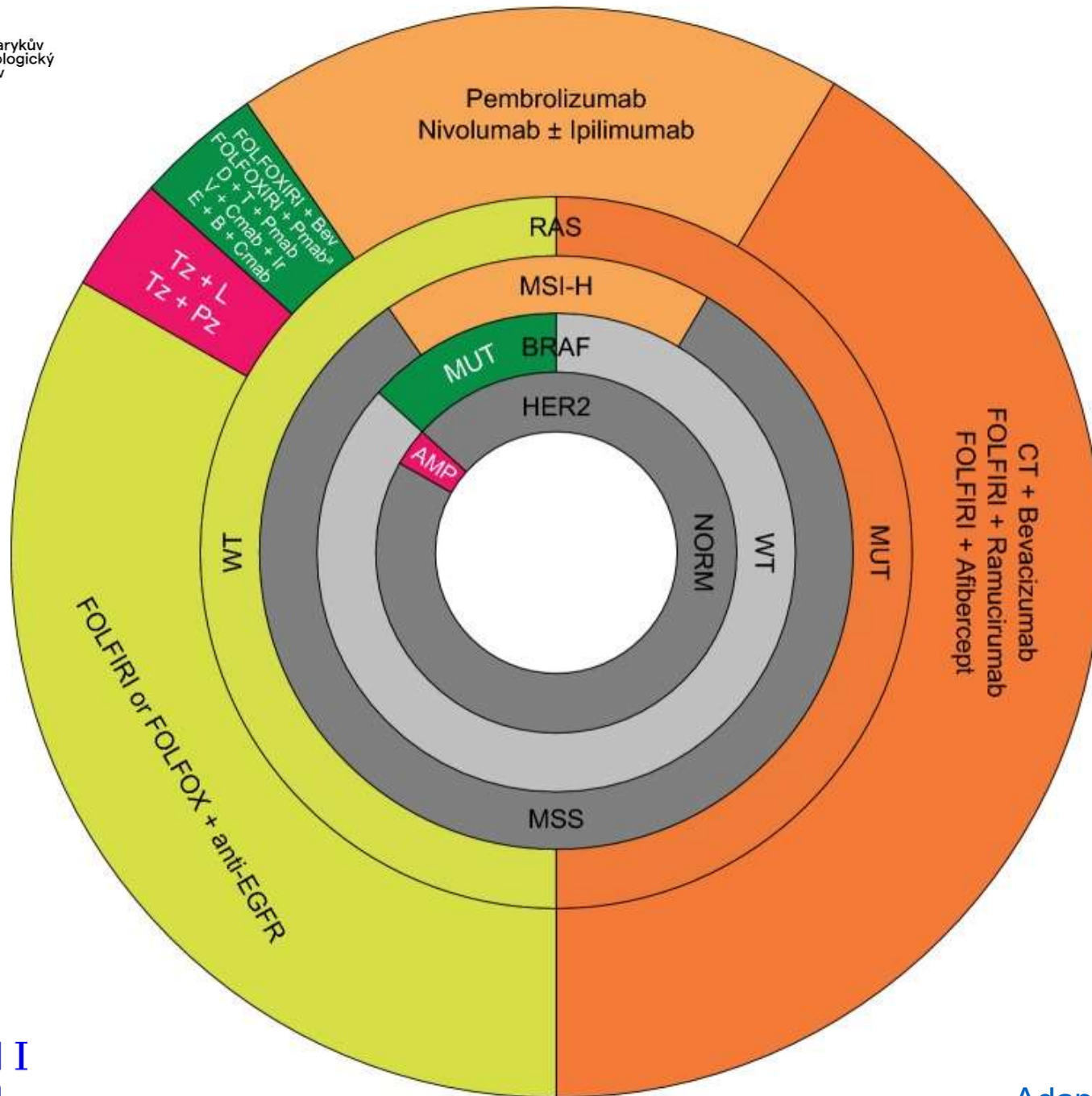
**Secondary:** Safety, ORR (RECIST 1.1), 1-year OS, DOR, PK, PROs

• **běží i v MOÚ**

<sup>a</sup>Dosing: cetuximab, 500 mg/m<sup>2</sup> Q2W. <sup>b</sup>FOLFIRI Q2W (irinotecan, 180 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU/LV with fluorouracil given as a 400-mg/m<sup>2</sup> IV bolus followed by a 2400-mg/m<sup>2</sup> dose given as a continuous infusion over 46-48 hours).

<sup>c</sup>mFOLFOX6 Q2W (oxaliplatin, 85 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU/LV, with fluorouracil given as a 400-mg/m<sup>2</sup> IV bolus followed by a 2400-mg/m<sup>2</sup> dose given as continuous infusion over 46-48 hours).

ClinicalTrials.gov NCT04793958.



## Molekulární podtypy mCRC:

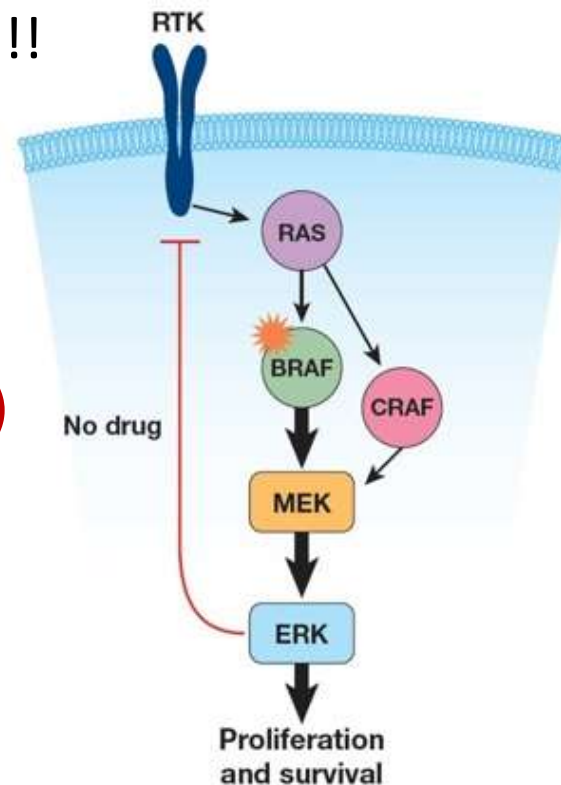
- 50 % mRAS  
(2-4 % KRAS G12C)
- 8-12 % mBRAF
- 2-5 % MSI-H (dMMR)
- 2-5 % HER2 amplif.
- *další (MET ampl., DDR...)*

# mBRAF ... cca 10 % mCRC

- v 80-90% mutace V600E (záměna T za A na pozici 1799 ... náhrada valinu glutamátem v pozici 600)
- nejsilnější aktivátor MEK mezi všemi RAF kinázami
- s RAS mutací vzájemně exkluzivní !!

## Fenotyp **mBRAF V600E (cca 8%)**:

- ženské pohlaví
- starší pacienti
- pravostranná lokalizace (cca 60 %)
- nízká diferenciace (HG)
- mucinózní histologie
- peritoneální diseminace (26 %)
- často MSI-H (cca 30 %)
- špatná prognóza

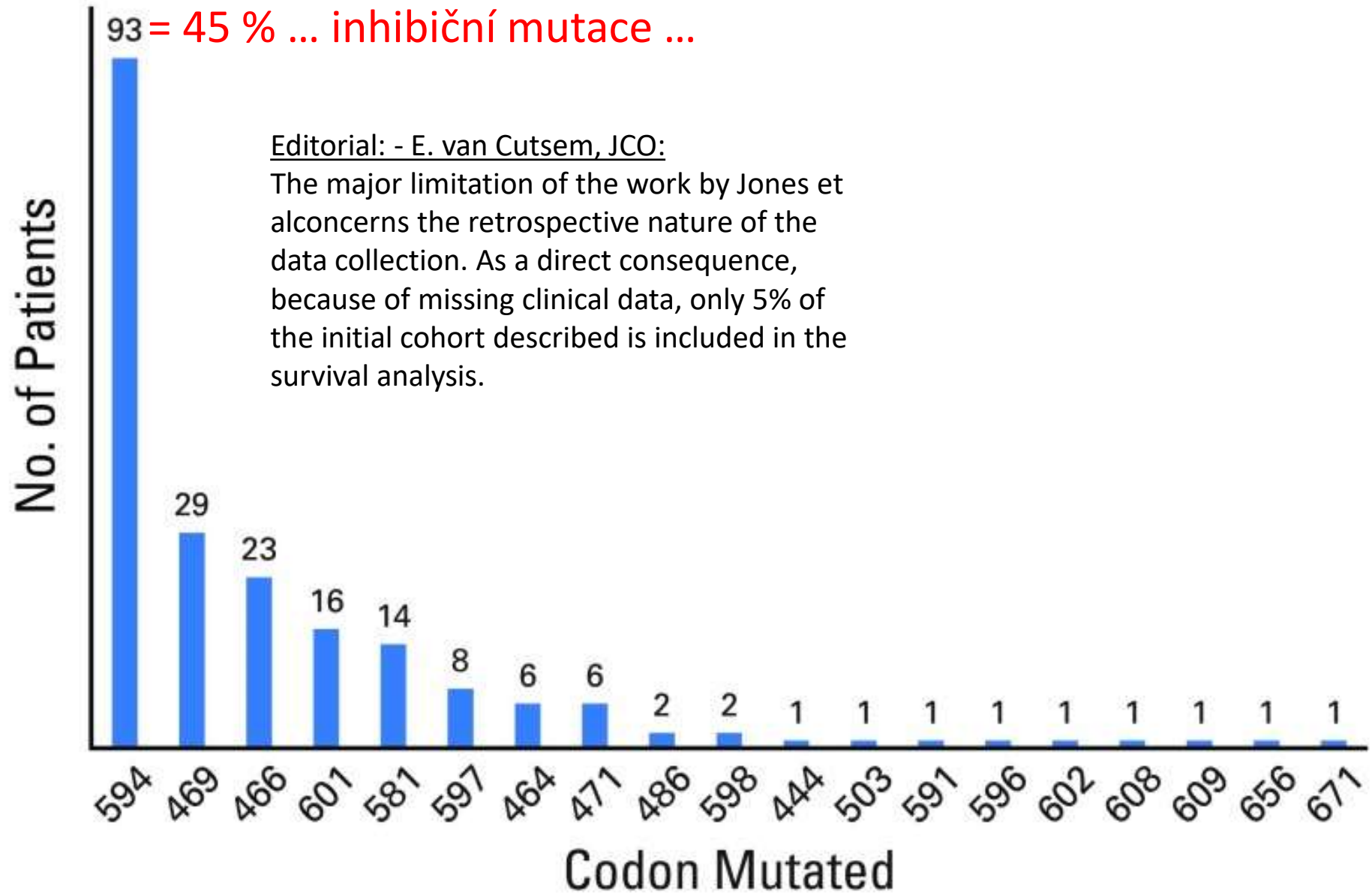


cca 20% všech mBRAF



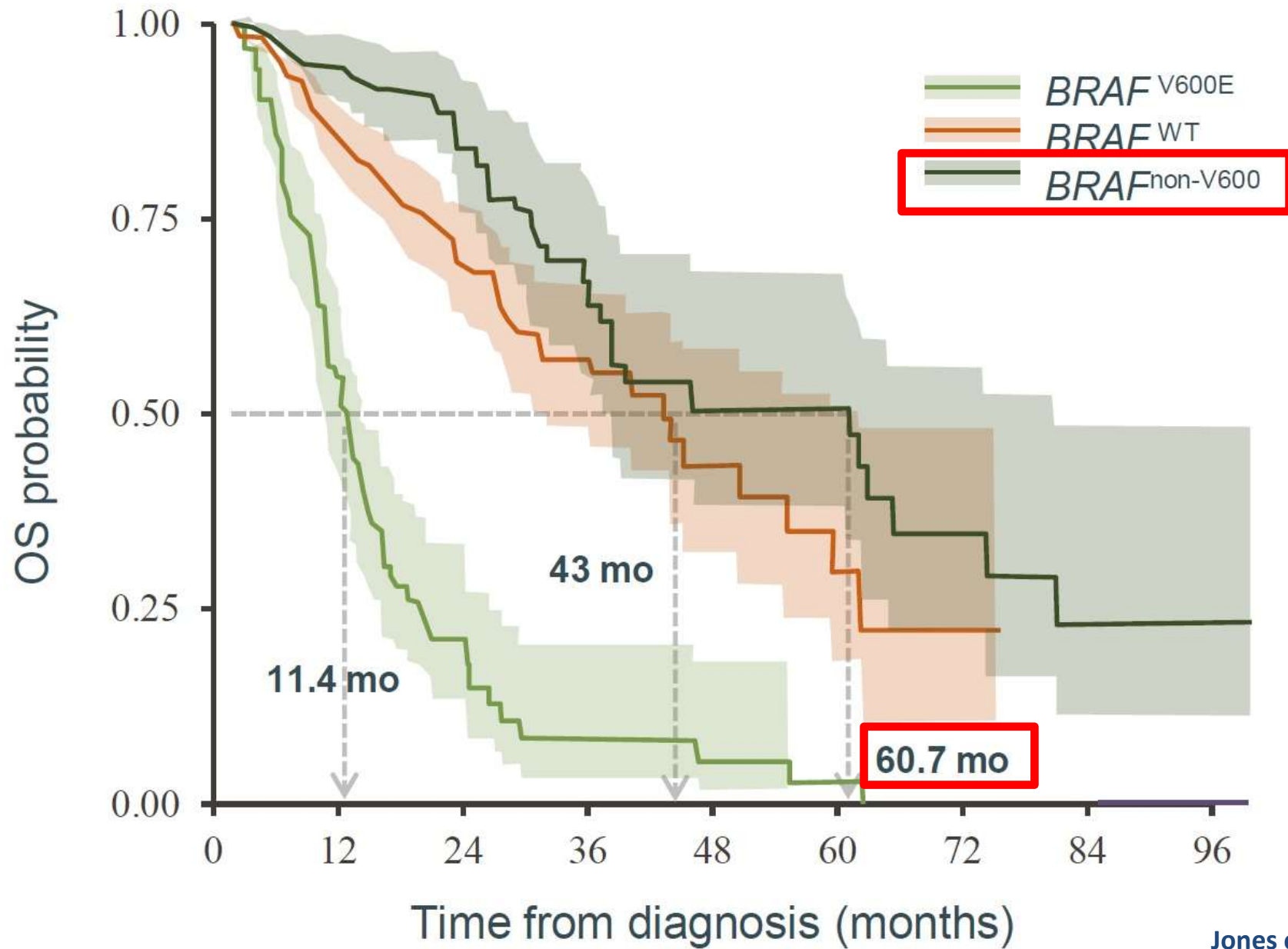
## **mBRAF non V600 (2%)**:

- dobře diferencované
- levostranné tumory
- mladší pacienti
- muži
- výrazně lepší prognóza (i oproti wtBRAF!!)

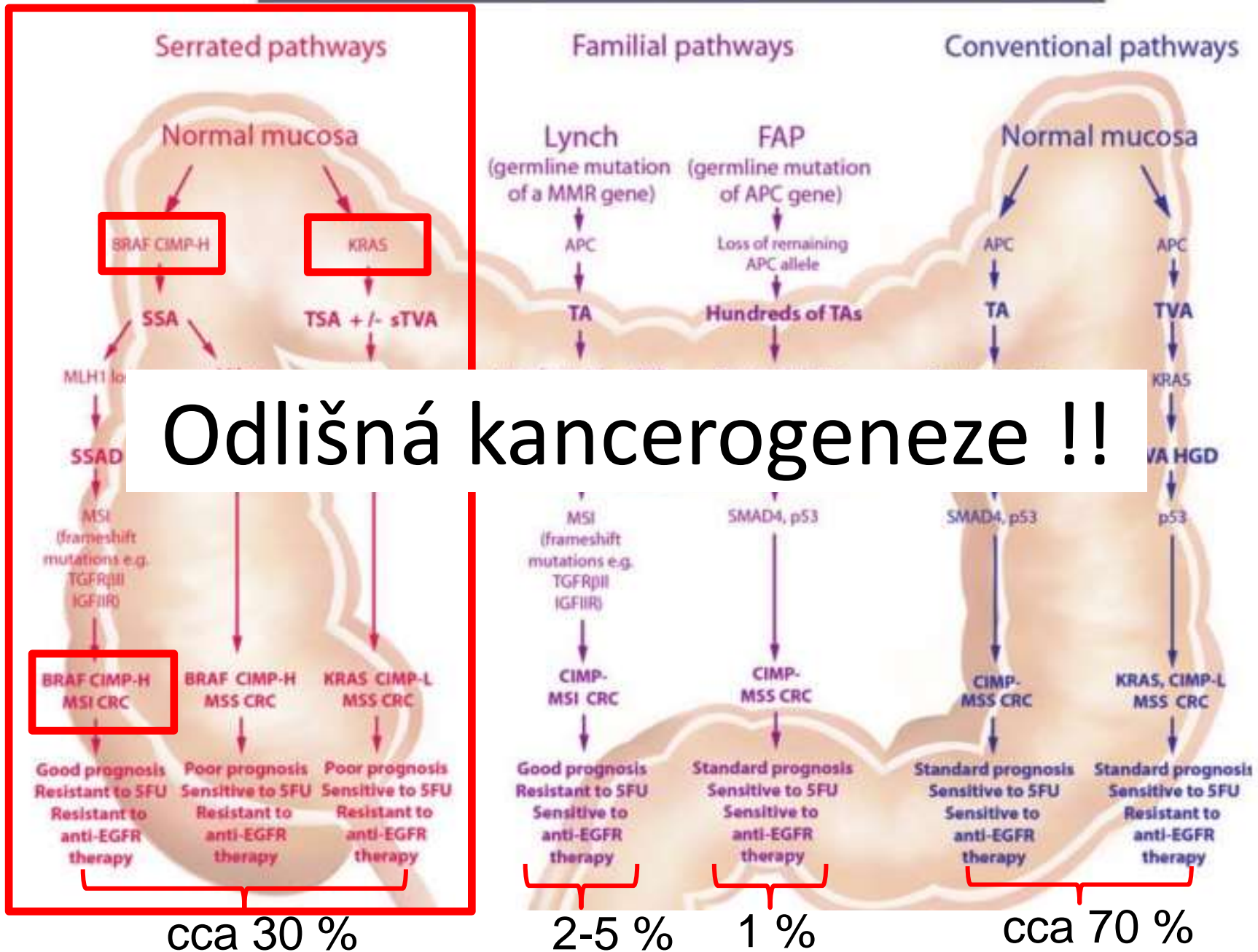




# Retrospektivní analýza 10 000 US pacientů:



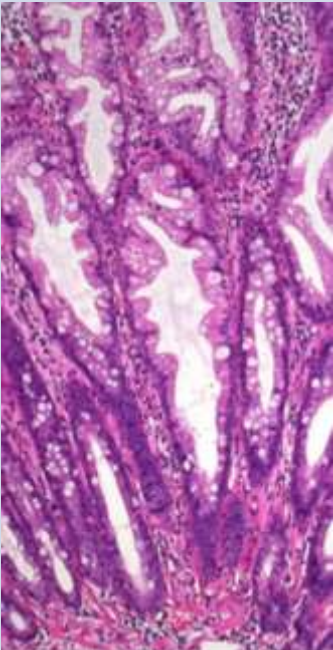
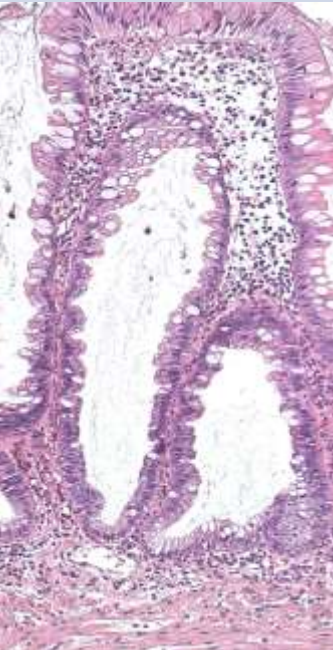

PUTATIVE MOLECULAR PATHWAYS TO COLORECTAL CARCINOMA



Odlišná kancerogeneze !!

# Serrated pathway (MIN / MSI)

cca 30 % CRC

Hyperplastický polyp (HP)	Sessilní serrátní adenom (SSA)	Tradiční serrátní adenom (TSA)
		

## Ad 1/ primární aktivace MAPK

**MAPK** (mitogen-activated proteinkinase)

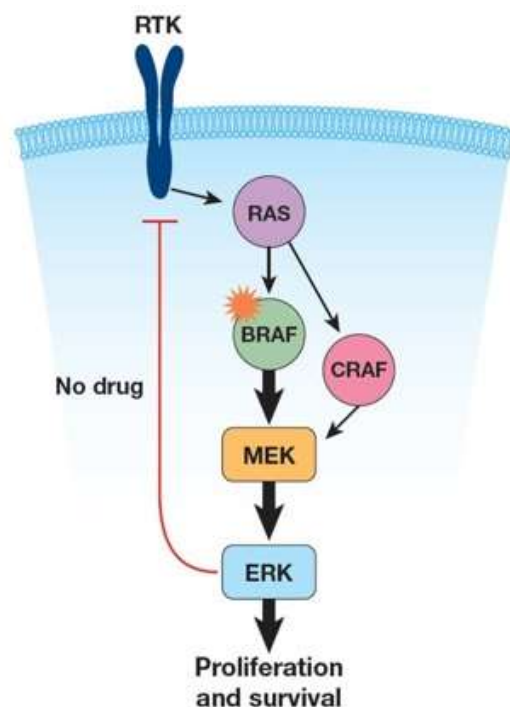
- součást signální dráhy EGFR – ovlivnění **proliferace, diferenciace a apoptózy**

- **mutace BRAF nebo KRAS**

– trvalá aktivace dráhy

- ↑ proliferace
- ↓ apoptóza

- **mBRAF → metylace DNA**



## Ad 2/ metylace DNA → CIMP

**Metylace** = epigenetický mechanismus **inaktivace DNA** - náchylné zejm. ostrůvky **CpG** „cytosine followed by guanin“, které se objevují téměř výhradně **v promotorových oblastech nádorových supresorů**  
→ **inaktivace**

2 typy metylace:

- 1/ *typ A – age related* – ↓ stupeň metylace
- 2/ **typ C – cancer related** – ↑ stupeň metylace dostatečný k tomu, aby vedl k inaktivaci tumor-supresorických genů

→ **CpG island methylator phenotype (CIMP)**  
– u cca **27% CRC**

- nejčastěji metylace **MLH1**

→ selhání MMR systému (dMMR)

→ nestabilita mikrosatelitů (MSI-H)

## 2 rozdílné typy MSI (dMMR) u CRC:

### 1/ HNPCC (Lynchův syndrom) (2-5% CRC)

- **vrozená zárodečná mutace** jedné alely následovaná somatickou inaktivací druhé alely ve střevní sliznici

Mutace MMR genů nebo EPCAM				
<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>	<i>EPCAM</i>
50%	40%	7-10%	<5%	1-3%

- 60-80% riziko rozvoje CRC v průběhu života
- 40-60 % riziko rozvoje karcinomu endometria a dalších
- z adenomu karcinom během **2-3 let** (obvykle 8-10 let)
- rozvoj CRC kolem **45.roku** života

### 2/ sporadické MSI-H CRC (12 – 15 %)

- vznik **hypermetylací promotoru genu MLH1**

- **starší pacienti** (nad 70 let)
- **ženy**
- **proximální (pravostranné) tumory**
- **mucinozní histologie**
- **infiltrace nádoru TIL**
- **lepší prognóza než u CIN**

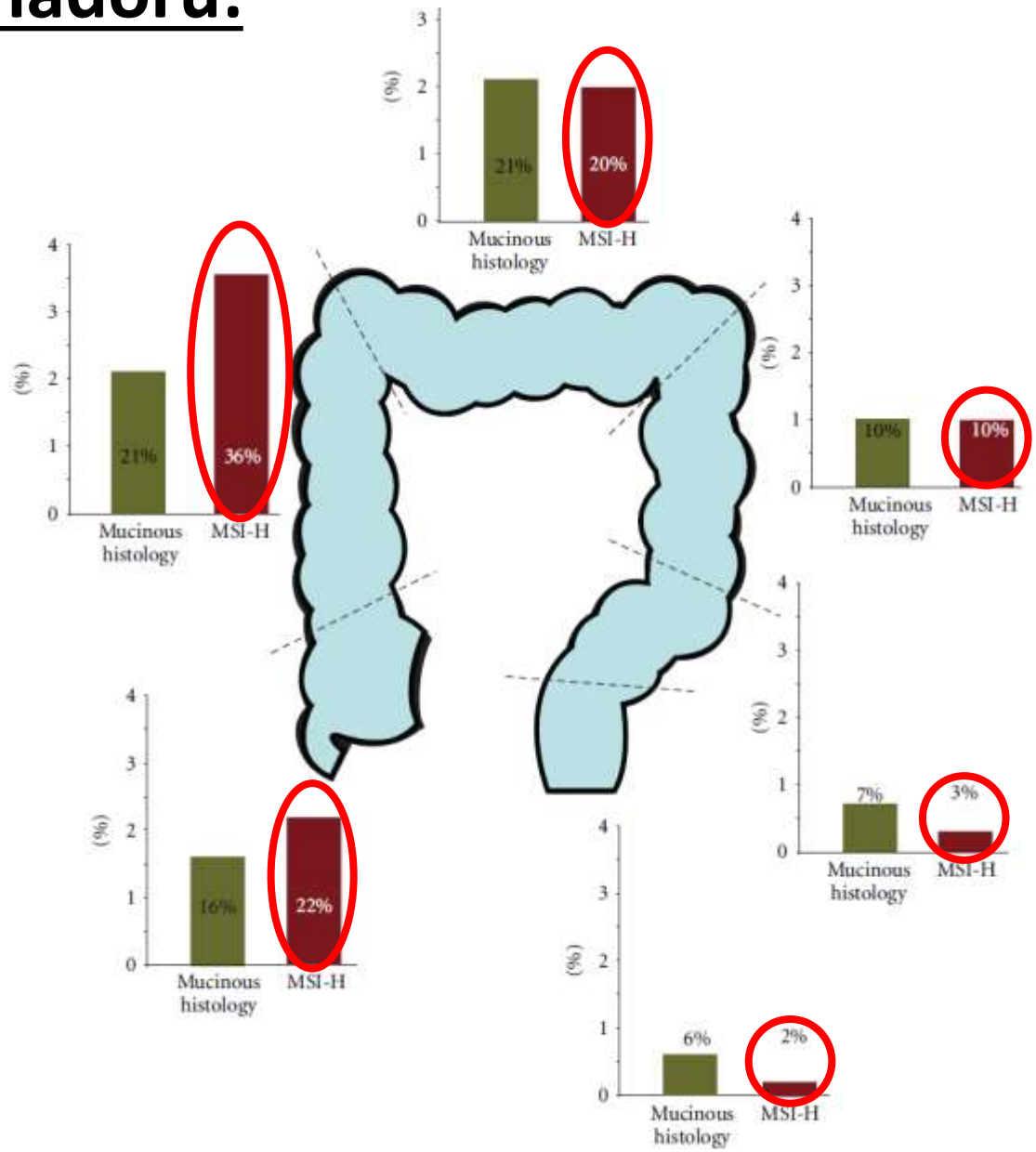
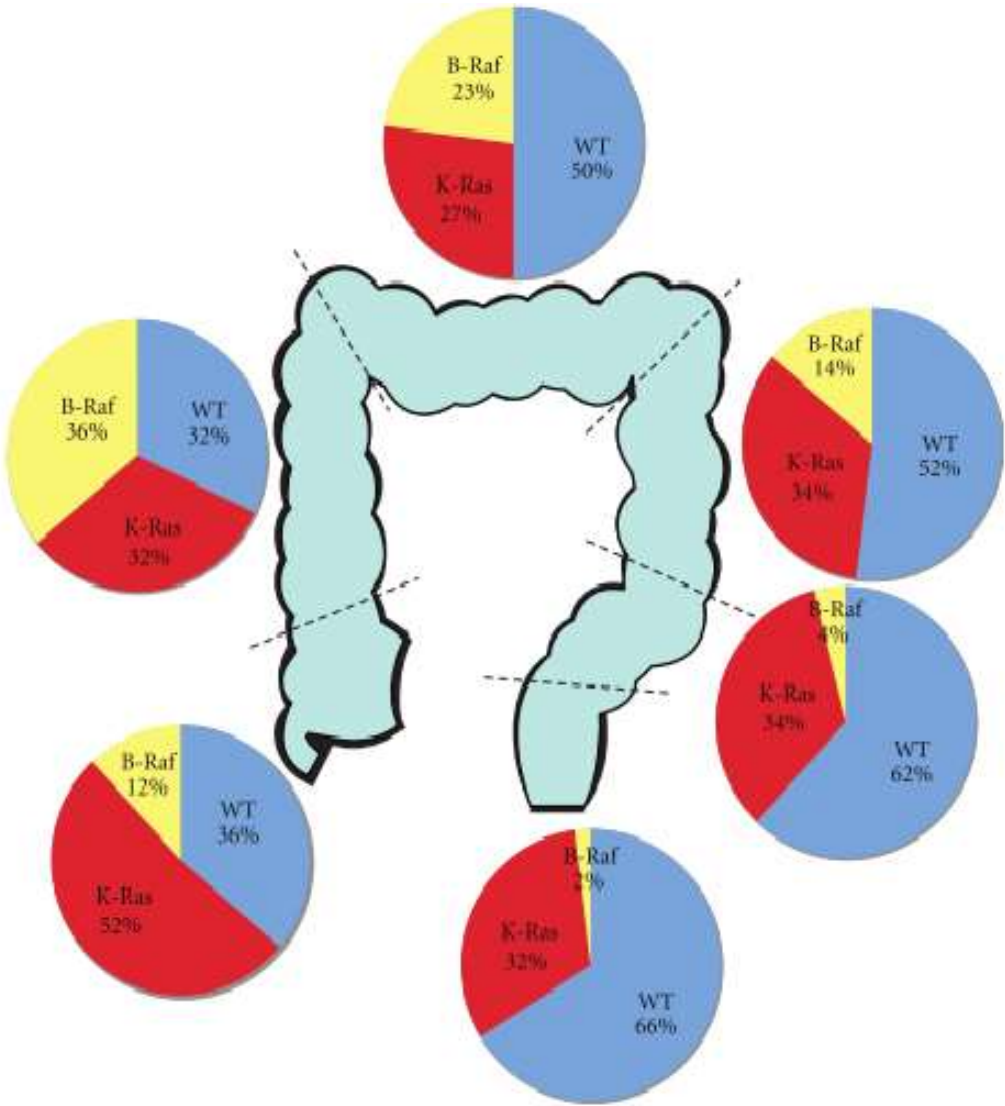
- **asociace s mBRAF:**

... **až 64 % u MSI-H**

... 5 % u CIN

... **1 % u Lynchova syndromu !!**

# mBRAF a MSI-H dle lokalizace prim. nádoru:



## Z pohledu klinika:

- velmi **špatná prognóza** nezávisle na podané léčbě (mOS 11-12m)
  - obzvláště u pac. s vyšším CEA a horším PS v době dg – častné u mBRAF
- **nízký RR a časný vznik rezistence** ke standardní CHT
- **rychlá deteriorace stavu** po progresi onemocnění na I. linii léčby  
(jen cca 26-40% pacientů pokračuje do II.linie vs. 60% u wtBRAF)

# 1/ mBRAF negativně prognostická !

## COIN (FOLFOX/XELOX+/-cetuximab)

- mOS **20,1** (wtRAS/wtBRAF) vs **8,8** m (mBRAF)

## FIRE-3 (FOLFIRI + beva/cetux)

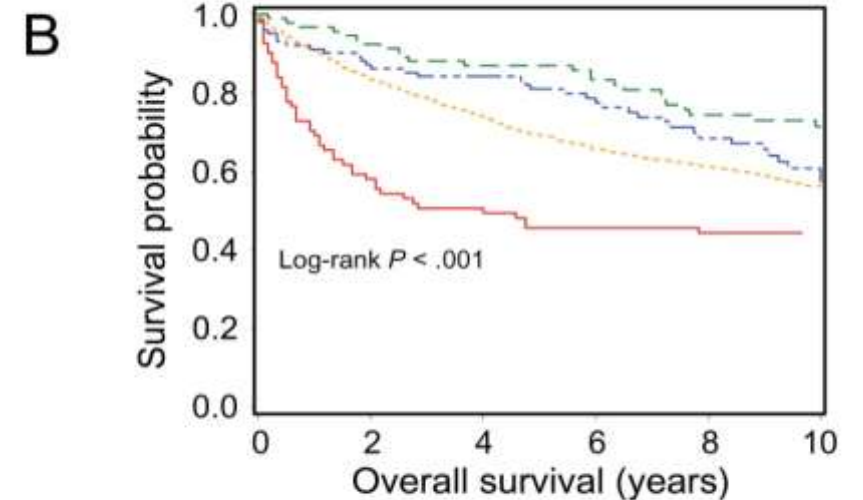
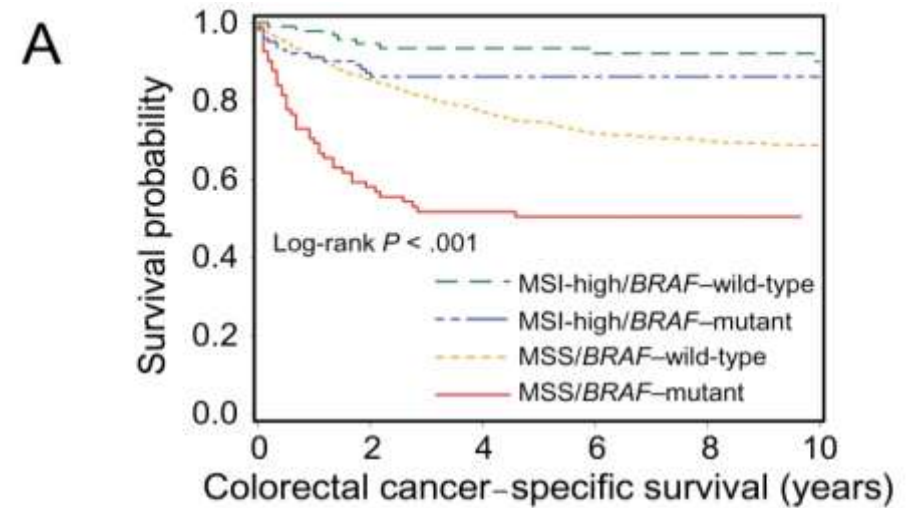
- mOS **20,1** vs **13,7** m

## CALGB 80405 (FOLFOX/FOLFIRI + beva/cetux)

– rameno s bevacizumabem

- mOS **35,1** vs **17,4** m

Analýza 1253 CRC pac. - MSS + mBRAF spojena s colon cancer specific mortality **HR 1,6** (p= 0,009)



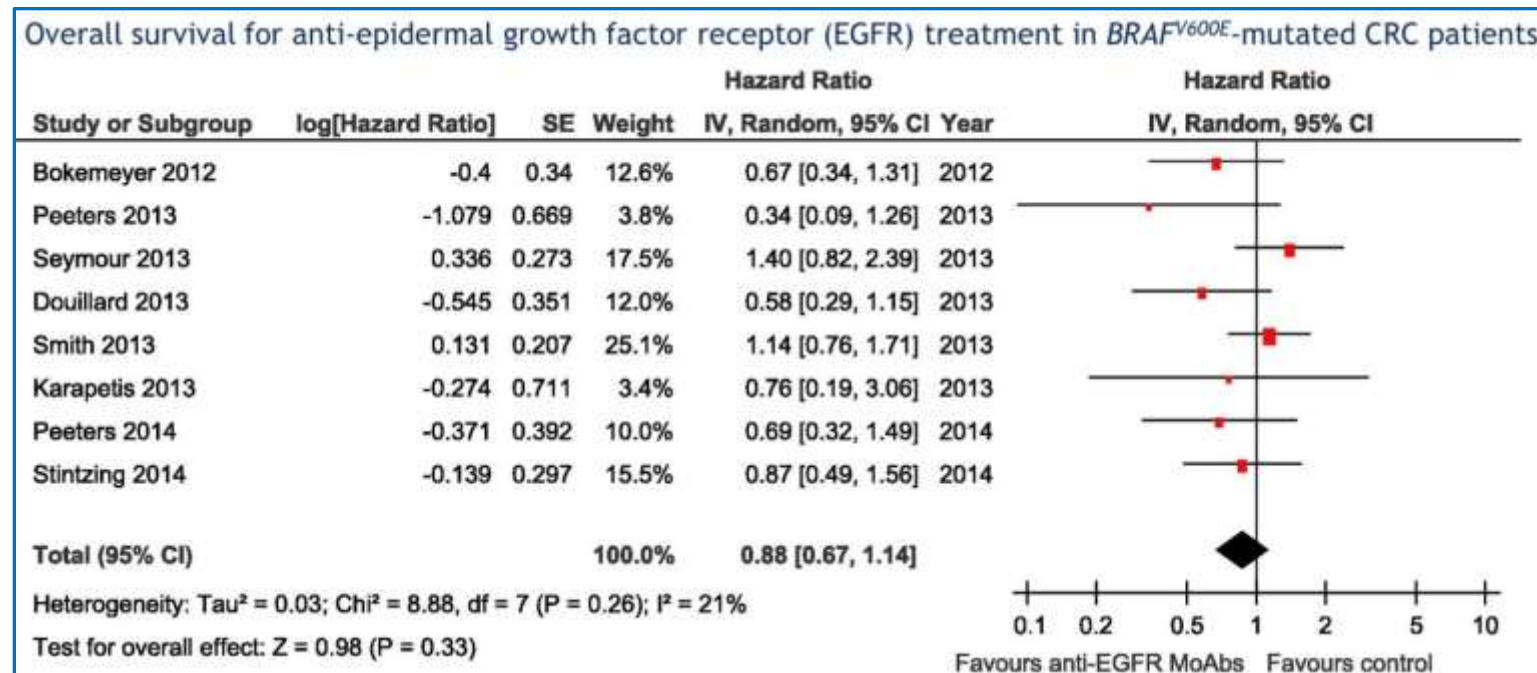
Number at risk

Year	0	2	4	6	8	10
--- MSI-high/ <i>BRAF</i> -wild-type	92	85	76	68	56	43
--- MSI-high/ <i>BRAF</i> -mutant	101	87	82	65	49	31
--- MSS/ <i>BRAF</i> -wild-type	979	815	704	578	494	385
--- MSS/ <i>BRAF</i> -mutant	81	47	40	37	32	29



## 2/ mBRAF negativně prediktivní - anti-EGFR ??

Metaanalýza 463 mBRAF pac. ze studií s cetuximabem / panitumumabem f. II a III



Metaanalýza 351 mBRAF z 8 randomizovaných studií

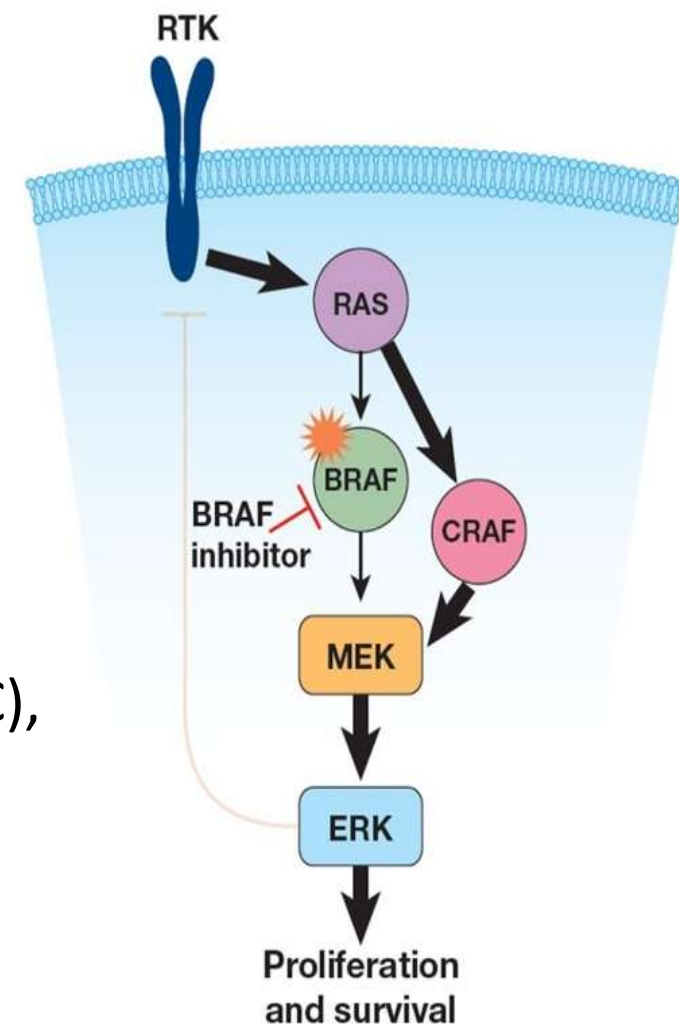
- **PFS či OS benefit z antiEGFR monoterapie neprokázán !!**

### 3/ mBRAF pozitivně prediktivní - iBRAF (+ antiEGFR +/- iMEK)

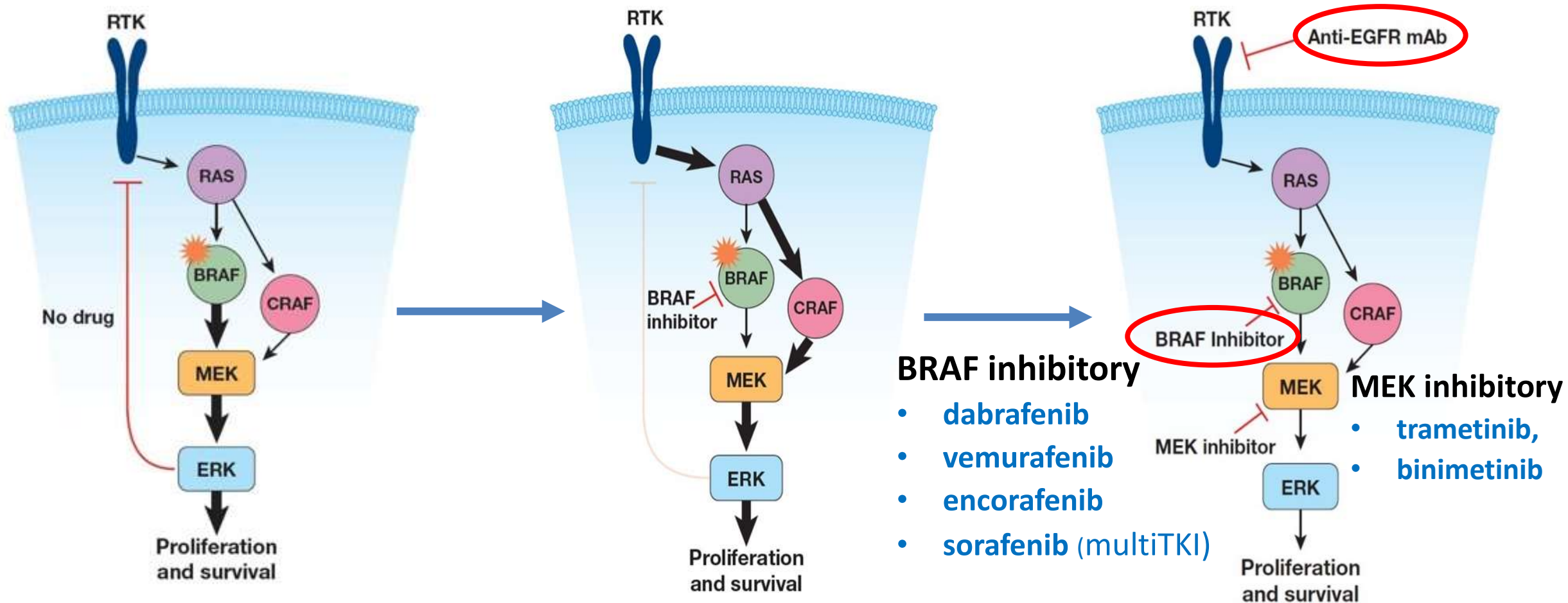
- inhibice BRAF u MM - vemurafenib mono – RR 70%
- na rozdíl od MM inhibice mBRAF V600E u mCRC způsobuje **rychlou zpětnovazebnou aktivaci EGFR**, která podporuje proliferaci nádoru → **monoterapie u mCRC nestačí – je nutné inhibovat současně i EGFR +/- MEK !!**

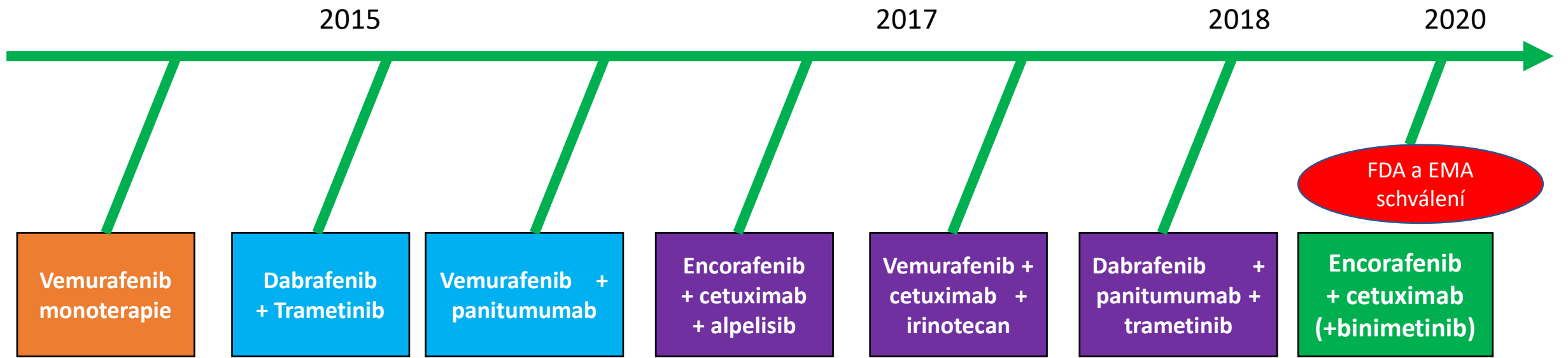
#### Důvody:

- EGFR je exprimován především **epiteliálními buňkami** (např. CRC), buňky MM pochází z neuroektodermu (nízká exprese EGFR – nedochází k zpětnovazebné aktivaci)
- u MM suprese ERK konstitutivní **x** u mCRC jen **přechodná** (až 50 % reaktivace ERK po 24 hod !!)



# mBRAF: inhibice BRAF nestačí, nutno přidat anti-EGFR protilátku !

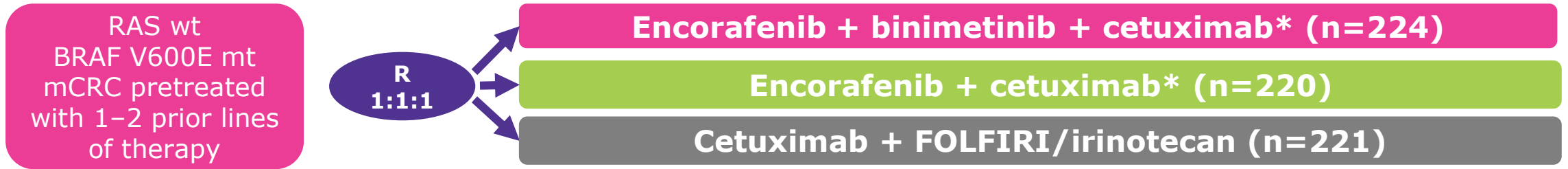




Kopetz S et al	Corcoran RB et al	Yaeger Y et al	Van Geel et al	Kopetz S et al	Corcoran RB et al	Kopetz S et al	
5	12	13	18	16	21	20 (27)	ORR (%)
2,1	3,5	3,2	4,2	4,4	4,2	4,3 (4,5)	PFS (m)
7,7	-	7,6	-	-	9,1	9,3 (9,3)	OS (m)
Monoterapie	Doublet		Triplet				

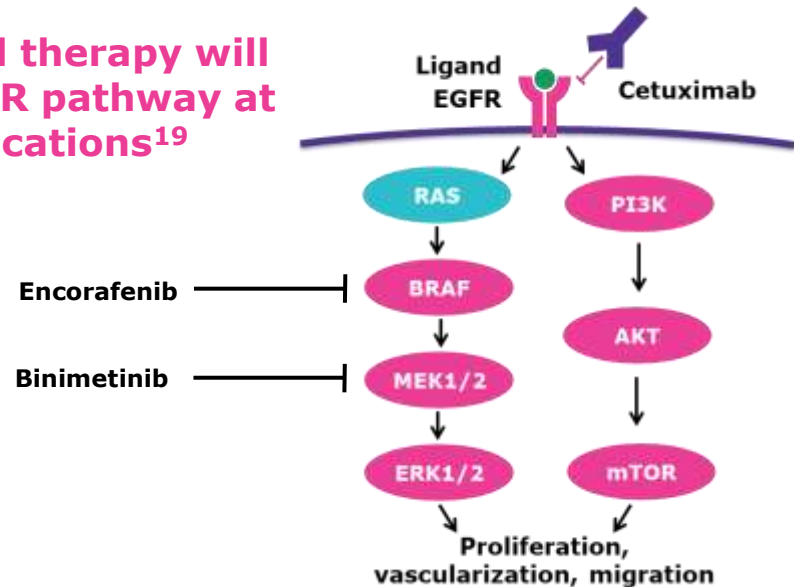
# **BEACON: Encorafenib plus Cetuximab with or without Binimetinib for BRAF V600E Mutated Metastatic Colorectal Cancer**

Randomized, 3-arm, phase III trial of multi-targeted therapy with encorafenib ± binimetinib + cetuximab vs choice of either Irinotecan or FOLFIRI plus Cetuximab <sup>26</sup>



**Klíčová kritéria pro zařazení:** RAS wt, BRAF V600E mt mCRC; 1-2 linie předchozí léčby metastatického onemocnění

**Triple targeted therapy will inhibit the EGFR pathway at multiple locations<sup>19</sup>**



### **Společné primární sledované parametry:**

- **OS** tripletu oproti kontrolnímu rameni (všichni randomizovaní pacienti)
- **ORR** tripletu oproti kontrolnímu rameni (zaslepené centrální hodnocení u prvních 331 randomizovaných pacientů)

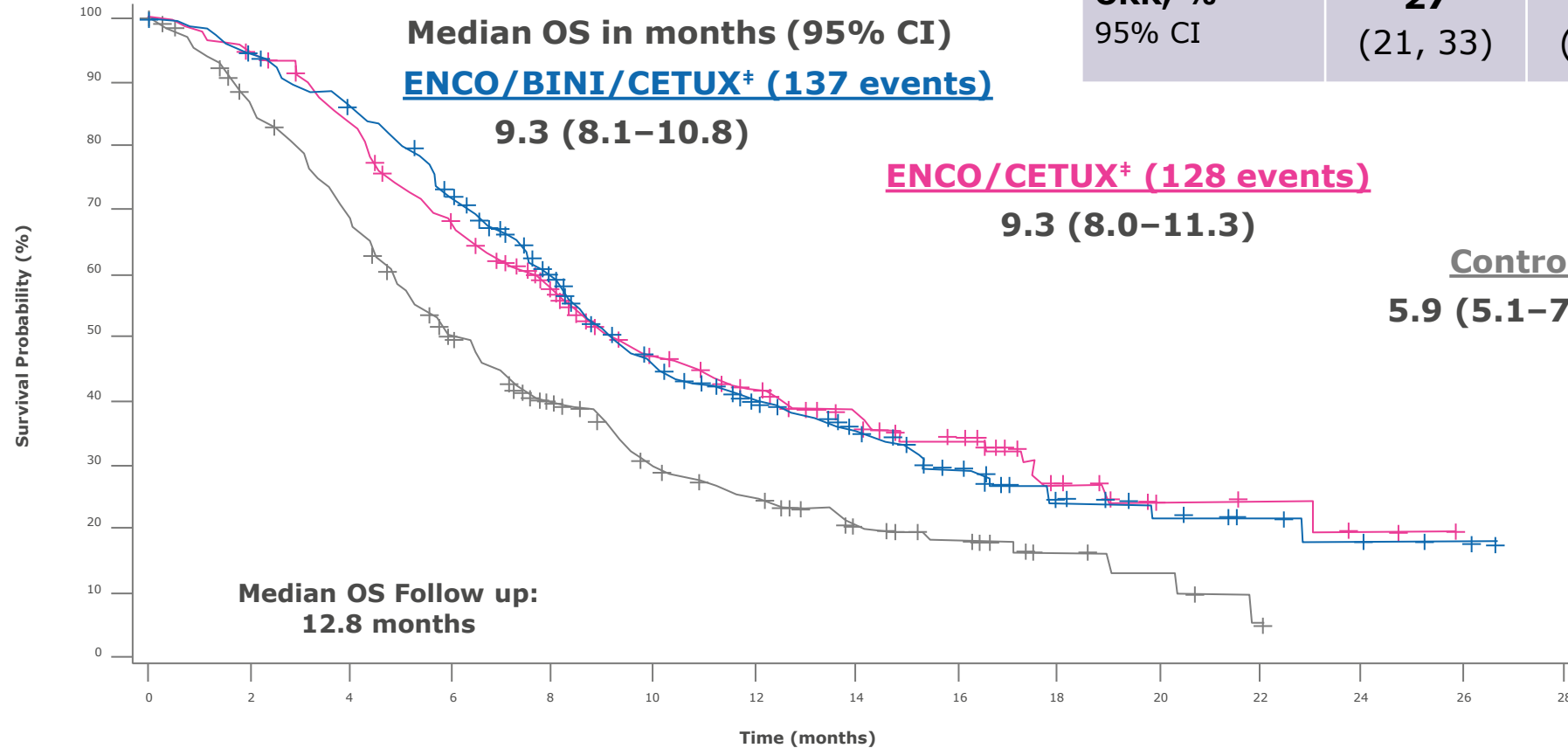
### **Sekundární sledované parametry:**

- **OS dubletu** oproti kontrolnímu rameni a tripletu oproti dubletu
- **porovnání PFS, ORR, DOR a doby do odpovědi** mezi jednotlivými rameny
- **bezpečnost**

# BEACON - mOS of triplet, doublet and control

Co-primary endpoint: ORR<sup>†</sup>

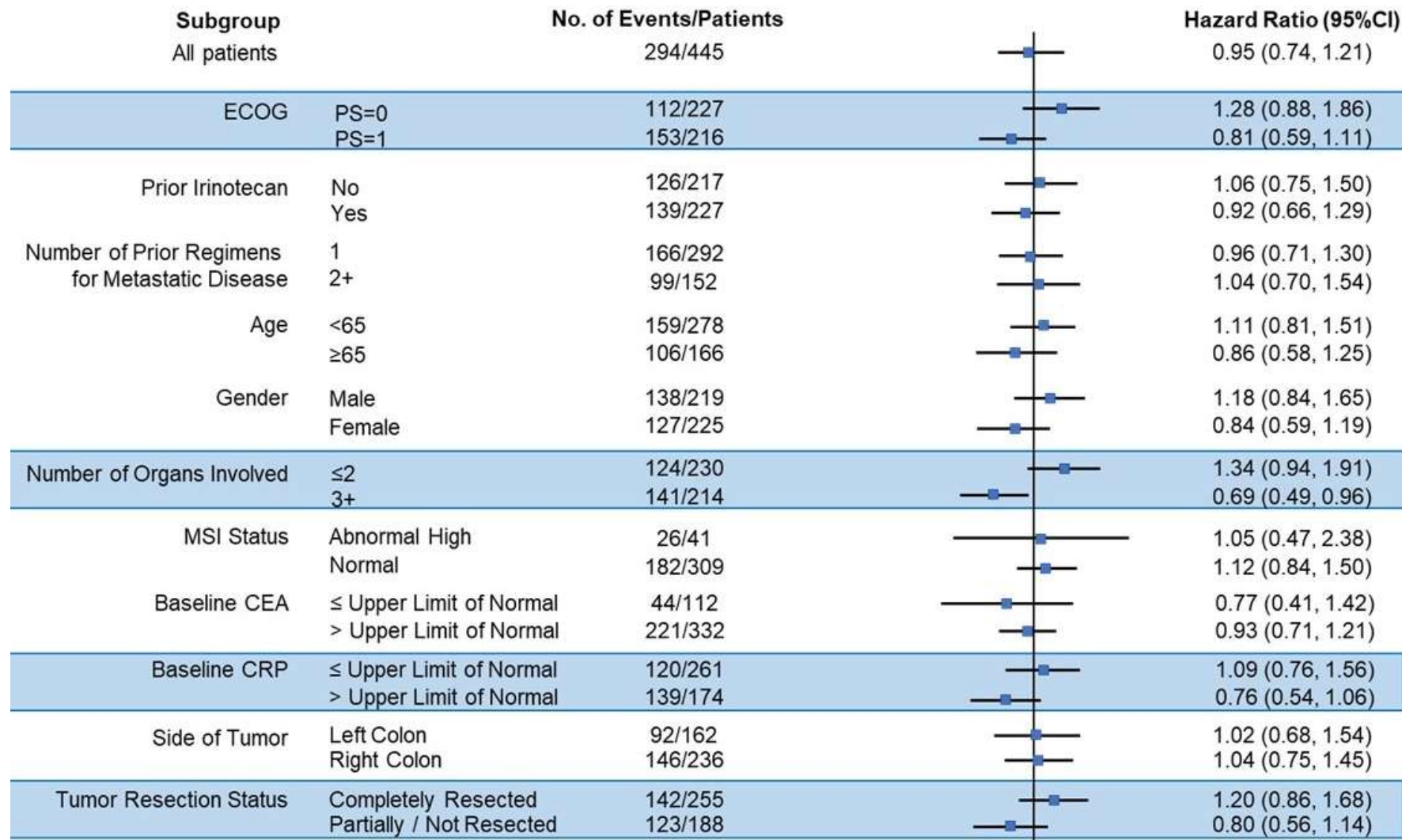
	Triplet* (n=224)	Doublet <sup>†</sup> (n=220)	Control (n=221)
ORR, %	27	20	2
95% CI	(21, 33)	(15, 25)	(<1, 5)



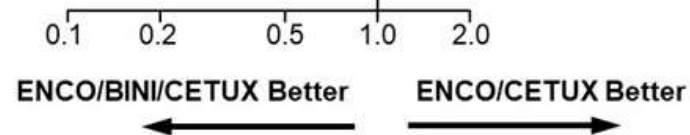
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
ENCO/BINI/CETUX <sup>‡</sup>	224	211	191	157	109	71	56	40	27	15	10	7	4	2	0
ENCO/CETUX <sup>‡</sup>	220	206	181	143	105	70	47	33	26	13	7	5	2	0	0
Control	221	183	142	98	65	42	33	18	13	6	4	1	0	0	0

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival.  
 \*Encorafenib + binimetinib + cetuximab; †Encorafenib + cetuximab;

# BEACON - OS of triplet vs doublet ??



**CMS4 ??, BM1??, no bevacizumab ?? ...**



# ANCHOR CRC: jednoramenná studie fáze II hodnotící kombinaci encorafenib + binimetinib + cetuximab\* u **dříve neléčených** mCRC BRAF V600E mt

## 2-stage design:



### Primary endpoint:

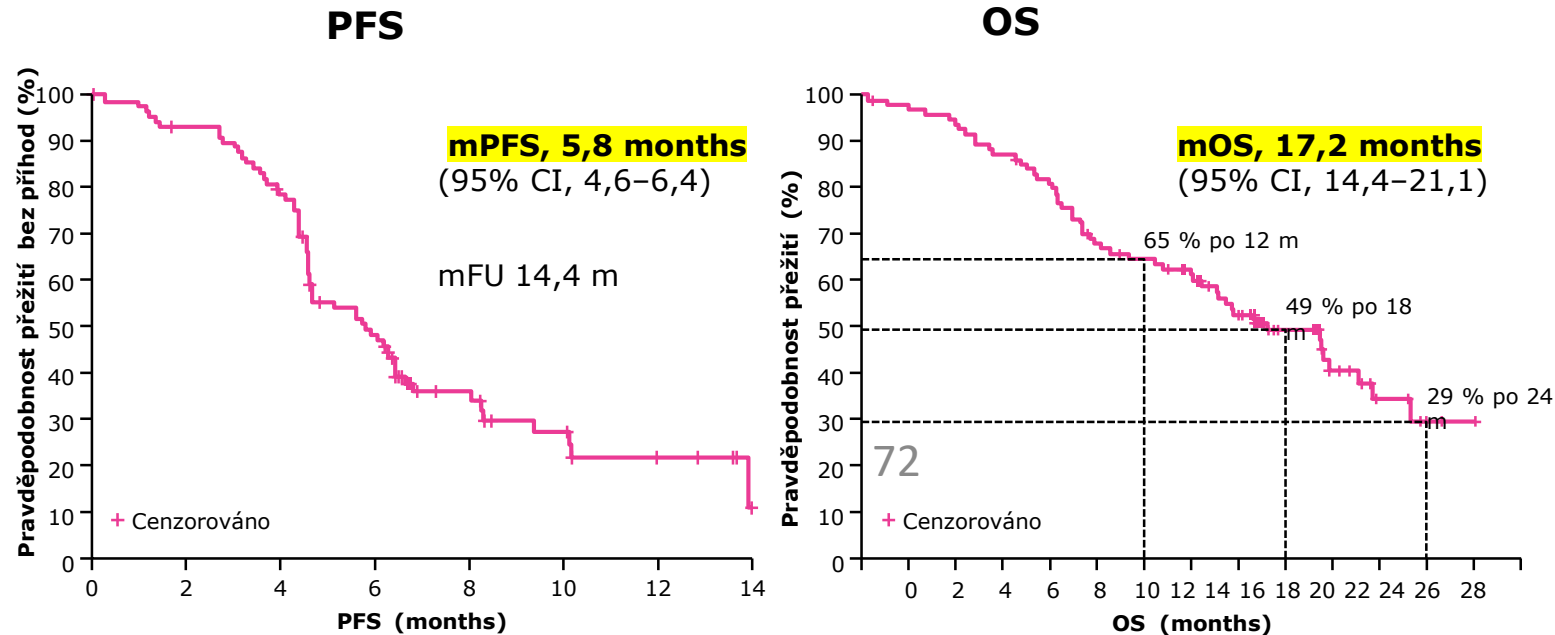
- **ORR** (investigator assessed)

### Secondary endpoints:

- PFS, OS, safety, QoL, PK

**ORR 48 %**

**DCR 88 %**



Patients at risk: PFS (92, 83, 69, 40, 18, 11, 5, 0); OS (95, 91, 88, 82, 75, 62, 58, 51, 41, 26, 17, 8, 2, 1)

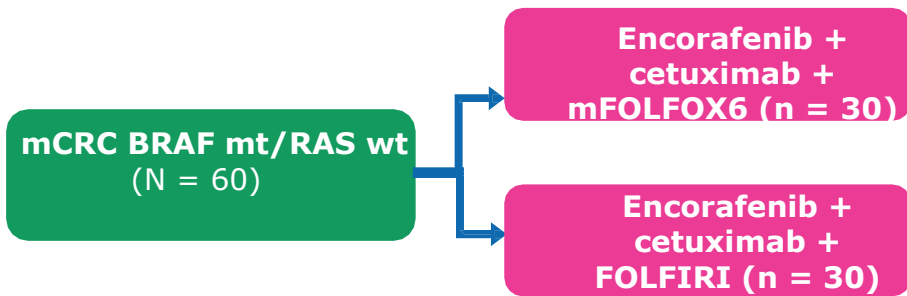


ASCO 2021; Kopetz S, et al. Abstrakt č. TPS3619

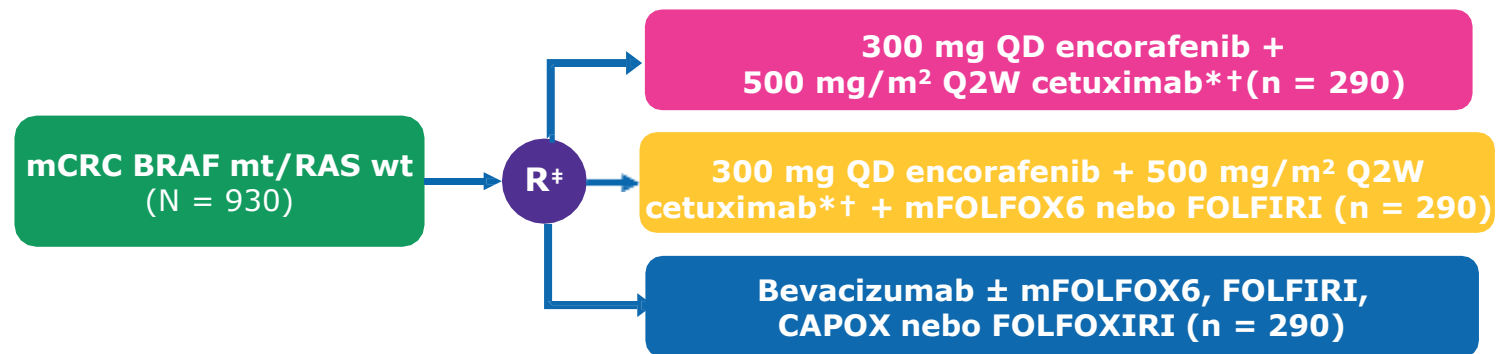
## **BREAKWATER** (NCT04607421): Randomizovaná studie fáze III

### hodnotící kombinaci encorafenib + cetuximab<sup>†</sup> ± chemoterapie v 1L léčby mCRC BRAF V600E mt

**Bezpečnostní úvodní fáze: Pacienti, kteří dříve absolvovali ≤ 1 linii léčby mCRC**



**Fáze III: Pacienti, kteří dříve neabsolvovali léčbu mCRC**



**Primární sledovaný parametr:** míra výskytu DLT

#### **Kritéria pro zařazení (pro bezpečnostní úvodní fázi a fázi III):**

- Zařazení**
- mCRC BRAF V600E mt, zjištěný tkáňovou nebo tekutou biopsií
  - ECOG PS 0–1
  - Onemocnění hodnotitelné pomocí kritérií RECIST v1.1

#### **Vyloučení**

- Předchozí léčba inhibítorem BRAF, inhibítorem EGFR nebo oxaliplatinou i irinotekanem
- Symptomatické metastázy v mozku
- mCRC MSI-H/dMMR<sup>§</sup>

**Primární sledovaný parametr:** **PFS**, měřeno pomocí BICR

**Sekundární sledované parametry:** OS, ORR (měřeno pomocí BICR a zkoušejícími), DoR (měřeno pomocí BICR a zkoušejícími), PFS (měřeno zkoušejícími), PFS ve 2L léčby, TTR (měřeno pomocí BICR a zkoušejícími), bezpečnost, QoL, PK a analýza biomarkerů

# LBA26: Breakwater 1<sup>st</sup>/2<sup>nd</sup> line Encorafenib Cetuc + chemotherapy for BRAF V600E

**Safety Lead-In**  
Participants who have received  $\leq 1$  prior treatment for mCRC

<p style="text-align: center;"><b>Cohort 1 (n=30)</b> Encorafenib 300 mg QD + cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> Q2W + FOLFIRI Q2W in 28-day cycles</p>	<p style="text-align: center;"><b>Primary Endpoint</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety (frequency of DLTs)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Secondary Endpoints</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety (AEs, dose interruptions/modifications/discontinuations)</li> <li>• PKs</li> <li>• Antitumor activity by investigator (ORR, DOR, TTR, PFS, OS)</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Cohort 2 (n=27)</b> Encorafenib 300 mg QD + cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> Q2W + mFOLFOX6 Q2W in 28-day cycles</p>	

PK:  
No interaction of Oxali with Enco  
Lower Irinotecan/SN38 exposure with E

Results support progression to Ph 3

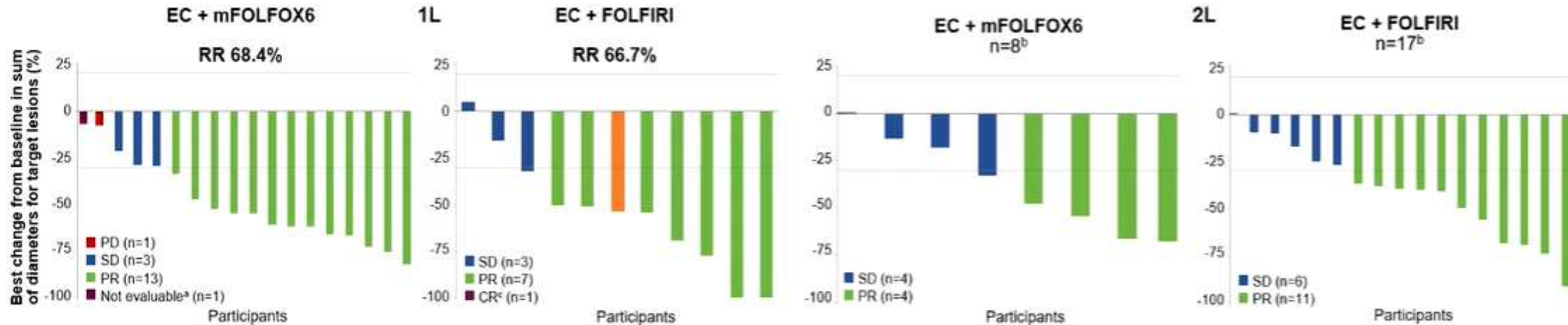
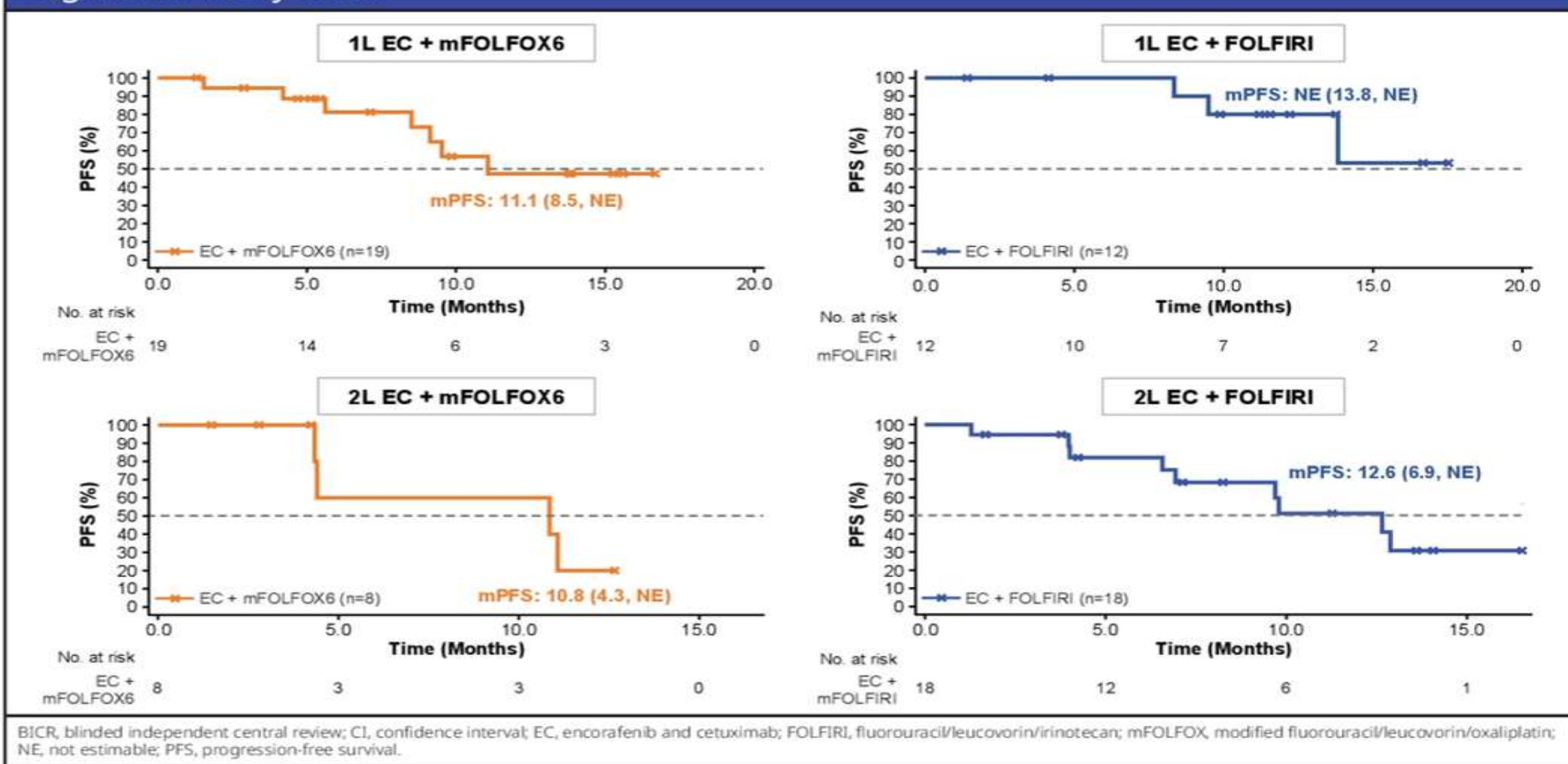


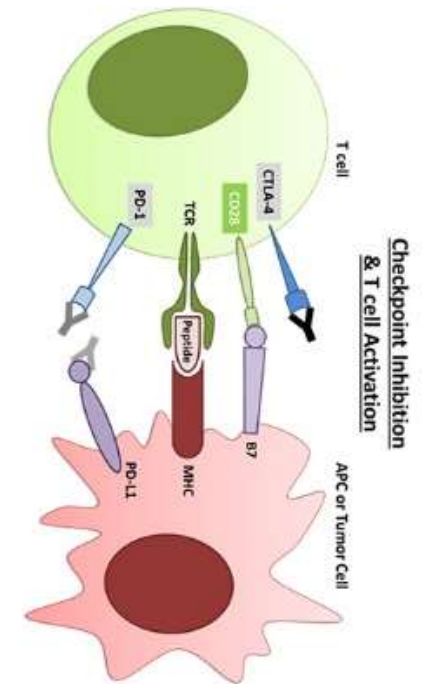


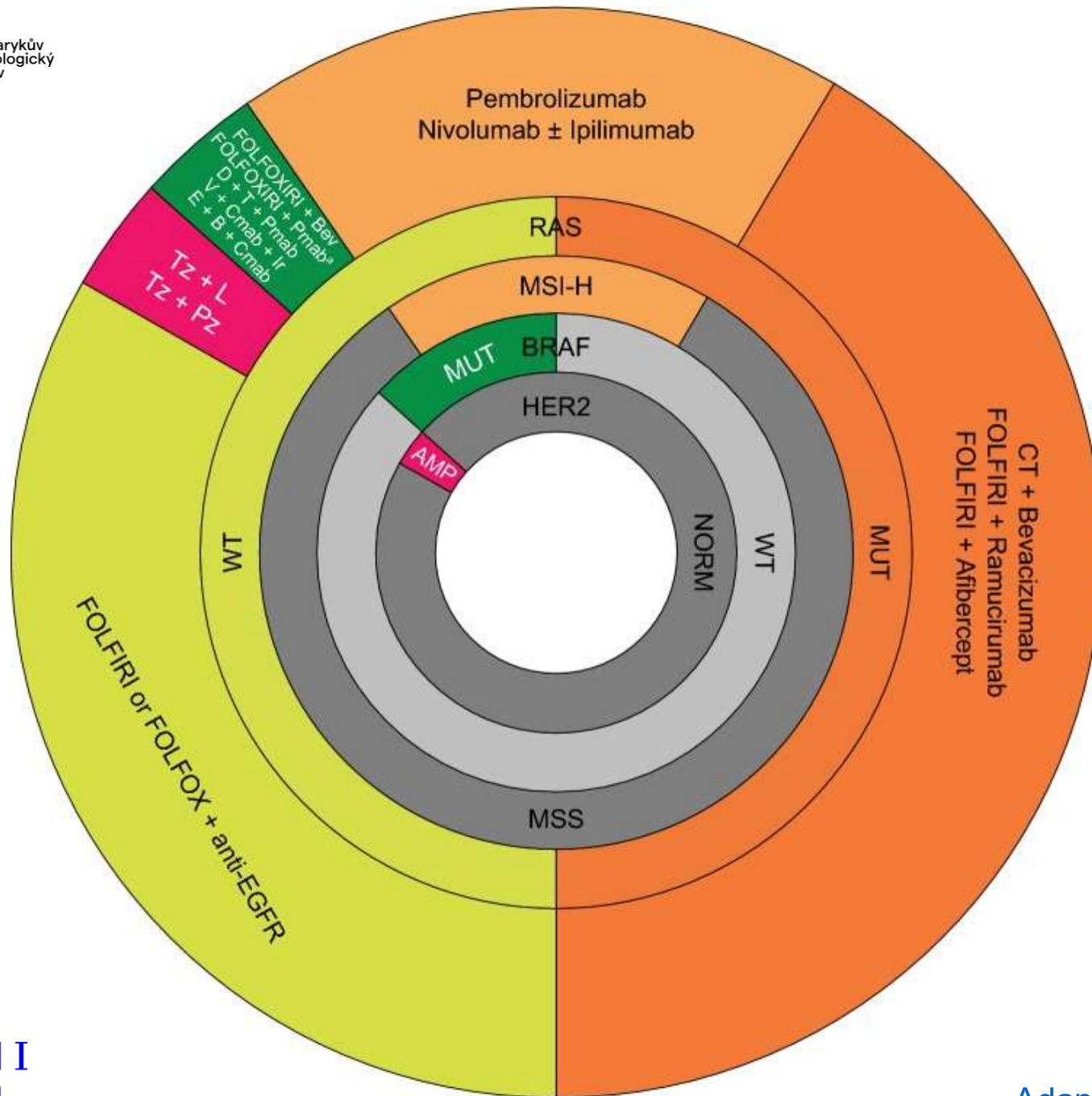
Figure 3: PFS by BICR



## mBRAF a MSI-H = obvyklí spolubydlíci (30 % a až 60%):

- f. III KEYNOTE-177 – pembrolizumab u nepředléčených MSI-H mCRC
  - pembro lepší než CHT u 77 MSI-H/mBRAF pac v **PFS (HR 0,48)** i OS
- f. II KEYNOTE-164 – pembrolizumab u předléčených mCRC
  - mBRAF **RR 20%** (ve II. a dalších liniích) a 55% (ve III. a dalších liniích)
- f. II CHECKMATE 142 – nivolumab +/- ipilimumab
  - nivolumab + LD ipilimumab ve **2. a dalších liniích léčby** mCRC
    - RR **55 %** (mBRAF), DCR 79 %, 2y-PFS 35%
  - nivolumab + LD ipilimumab v **1. linii** léčby mCRC
    - RR **71 %**, DCR 88 %





## Molekulární podtypy mCRC:

- 50 % mRAS  
(2-4 % KRAS G12C)
- 8-12 % mBRAF
- **2-5 % MSI-H (dMMR)**
- 2-5 % HER2 amplif.
- *další (MET ampl., DDR...)*

# MSI-H (dMMR) mCRC

- vyšší **nádorová mutační nálož (TMB)**<sup>66</sup>
- odlišná kancerogeneze (CIN vs serátní dráha)<sup>67</sup>

Nomenklatura:

- **MSI-high (MSI-H)**, vysoká mikrosatelitní nestabilita; nestabilita ve  $\geq 2$  markerech\*)
- **MSI-low (MSI-L)**, nízká mikrosatelitní nestabilita; 1 marker\*)
- **MSS** (mikrosatelitně stabilní)<sup>69</sup>

Frekvence MSI-H u jednotlivých stadií CRC odlišná:

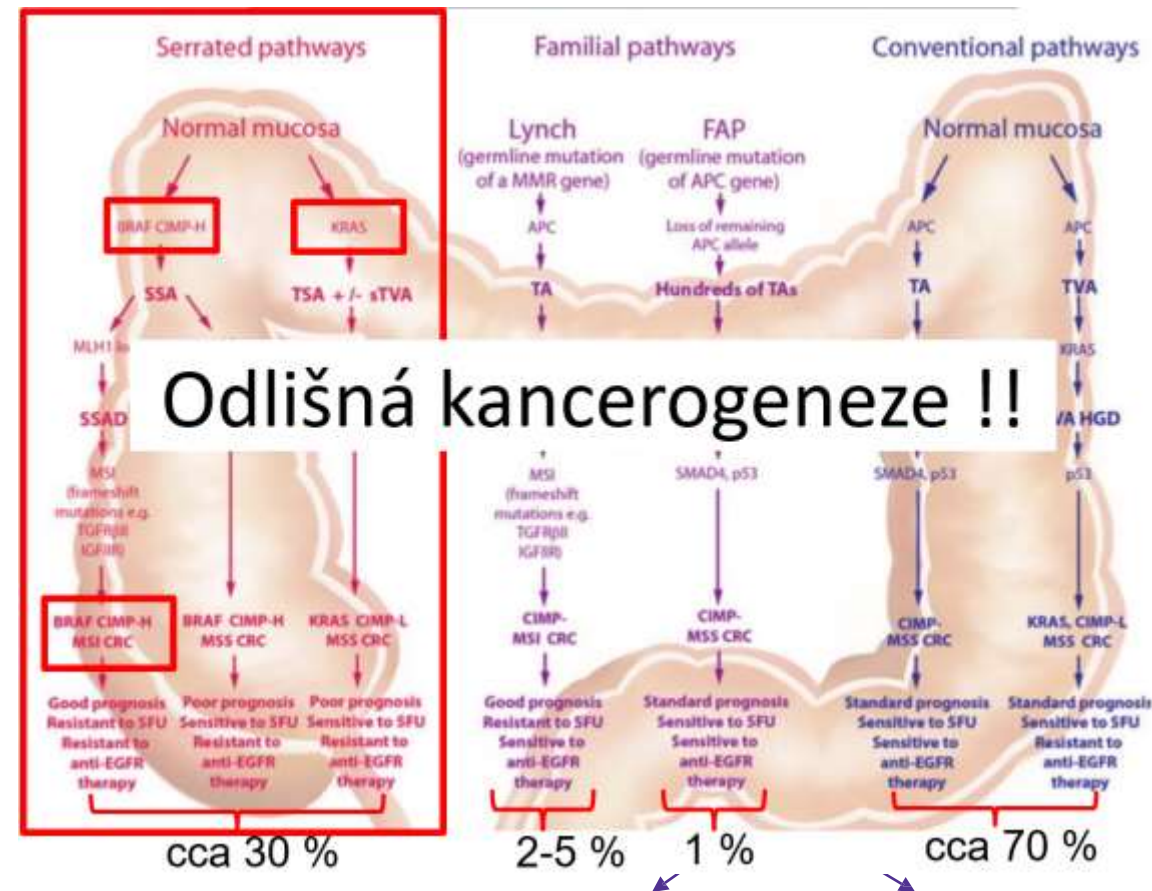
- $\sim 20\%$  v I. a II. stadiu
- $12\%$  ve III. stadiu
- **$4-5\%$  ve IV. stadiu<sup>68</sup>**

\*Markery v referenčním panelu Bethesda (BAT-25, BAT-26, D2S123, D5S346 a D17S250).

MSS, mikrosatelitně stabilní.

66. Ciardiello D, et al. Canc Treat Rev 2019;76:22-32; 67. Kawakami H, et al. Curr Treat Options Oncol 2015;16:30; 68. Battaglin F, et al. Clin Adv Hematol Oncol

2018;16:735-745; 69. Boland C, et al. Cancer Res 1998;58:5248-5257.

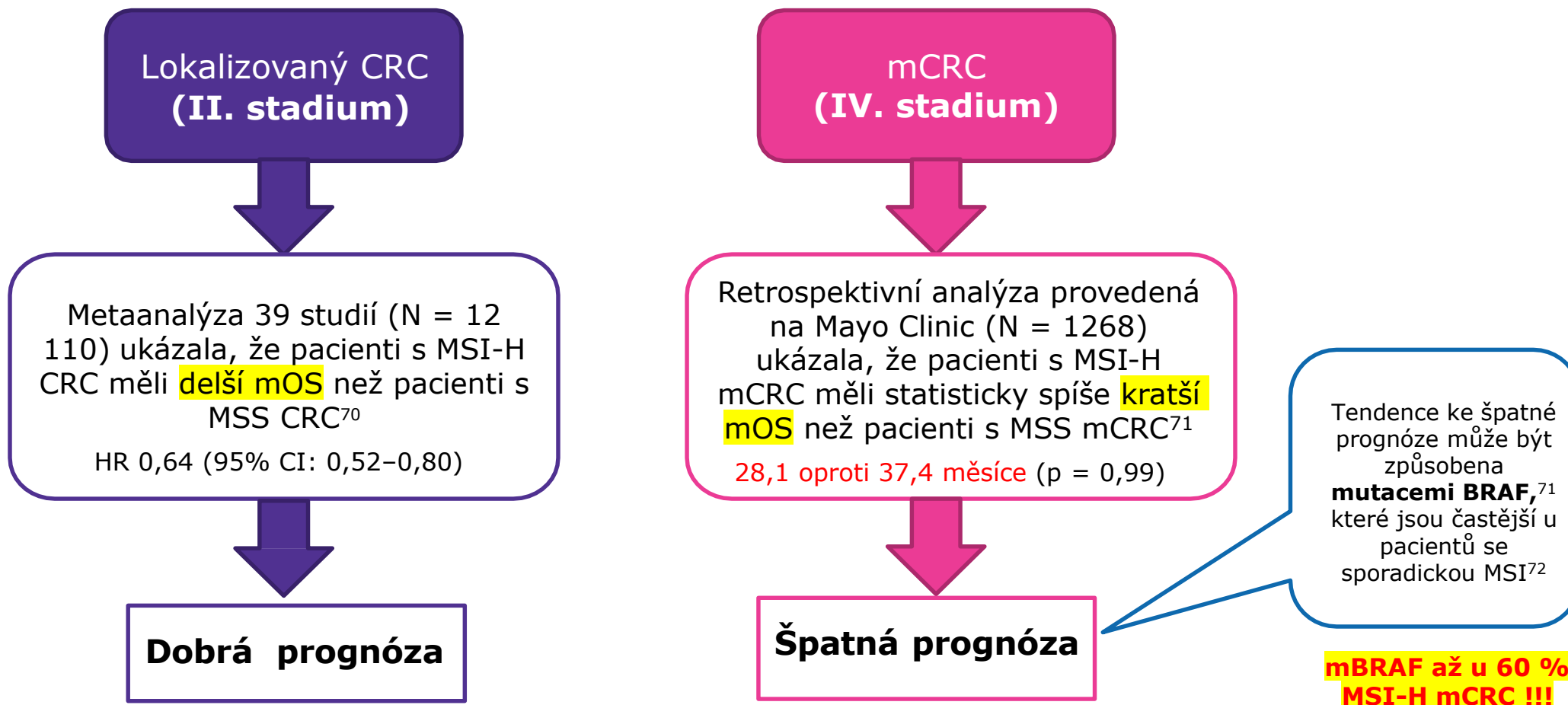


## 2 rozdílné typy dMMR (MSI-H):

- HNPCC (Lynch) 2-5 %
- sporadické MSI-H 12 – 15 % CRC (vznik hypermethylací promotoru genu pro MLH-1, asociace s mBRAF až v 60 %)

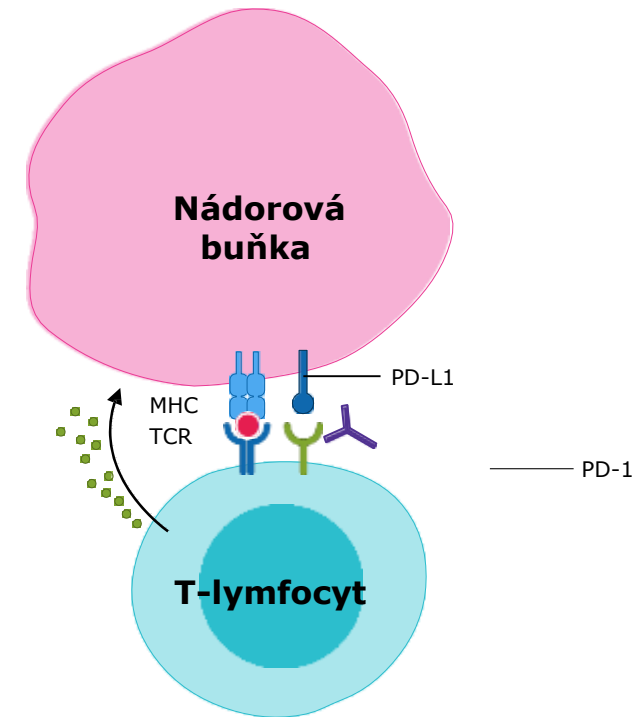
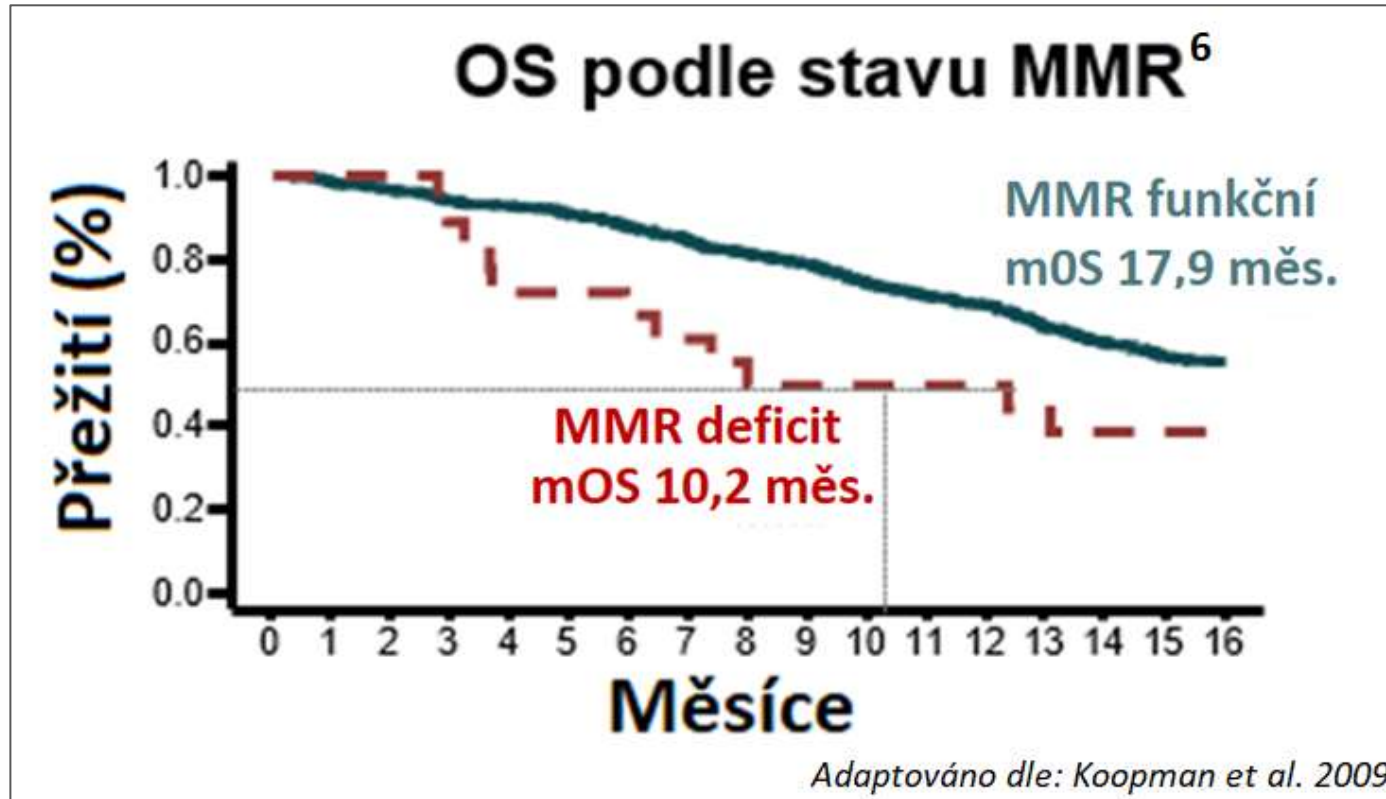
# Prognostický význam MSI-H

- prognóza u pacientů s MSI závisí od stádia onemocnění



# Prediktivní význam MSI-H (CHT x imunoterapie)

- CHT u MSI-H mCRC méně účinná než u pacientů s MSS mCRC

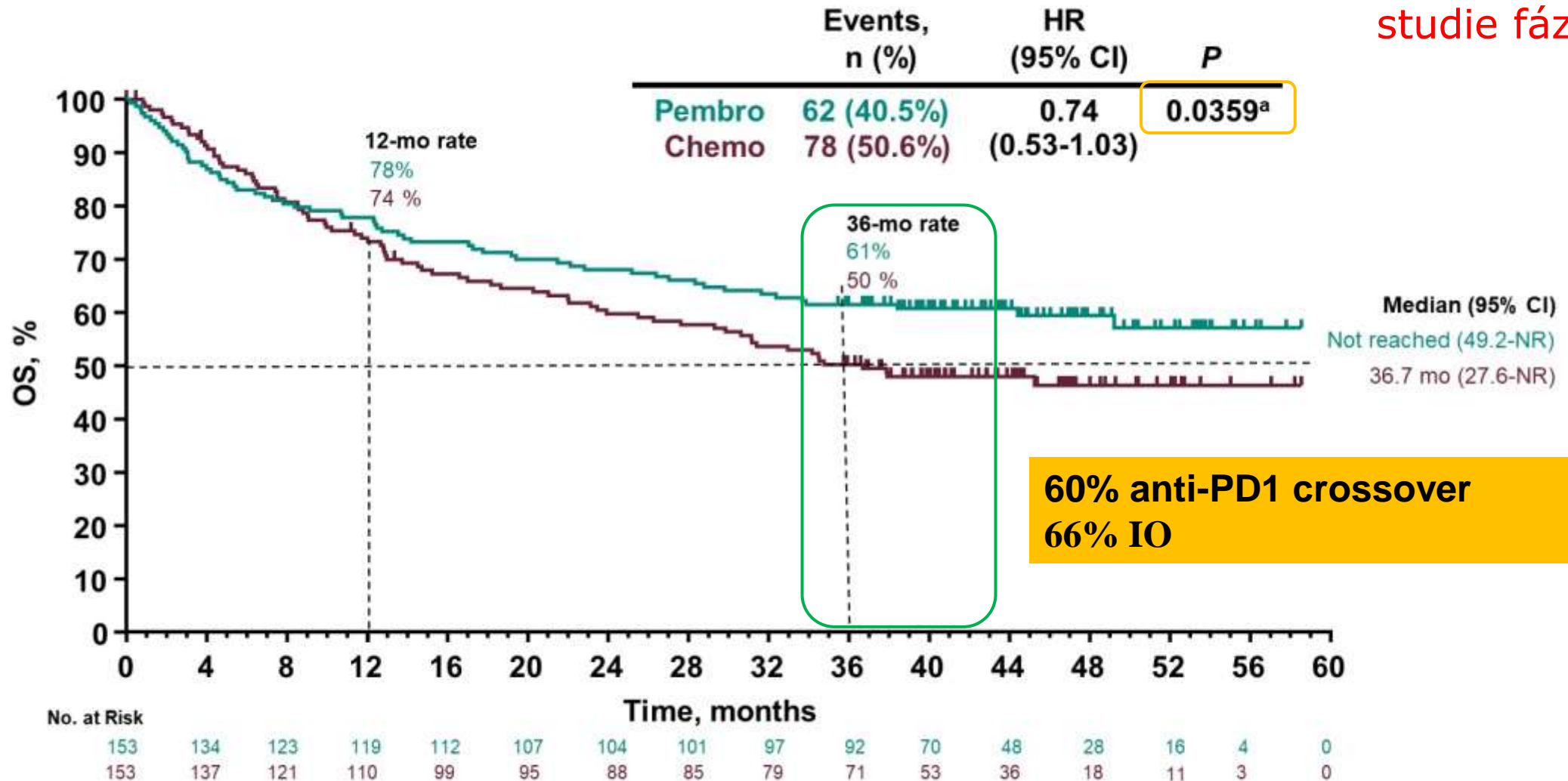


- **MSI-H mCRC - výborná odpověď na imunoterapii check-point inhibitory (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab) !!**



# Pembrolizumab – I.linie léčby MSI-H mCRC – KEYNOTE-177:

studie fáze III

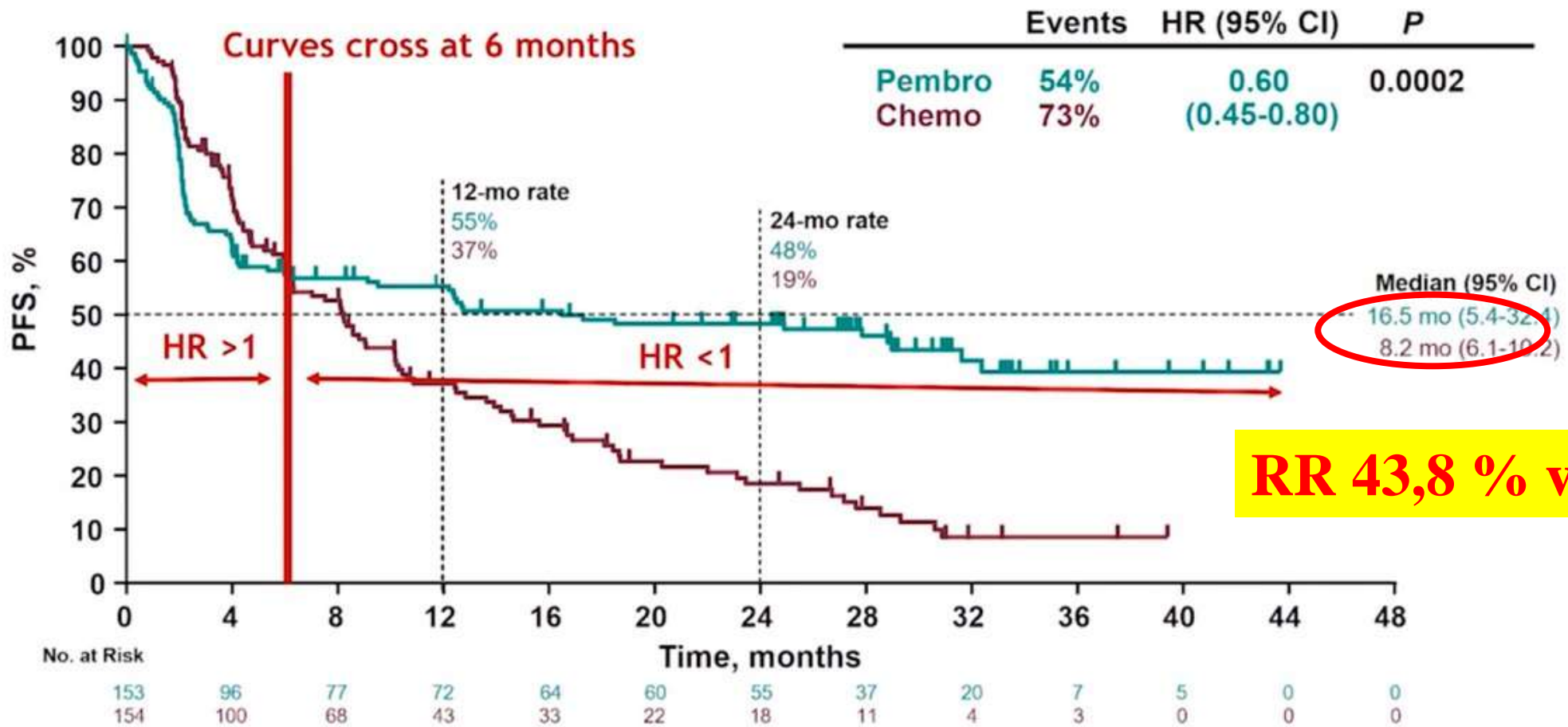


**60% anti-PD1 crossover  
66% IO**

<sup>a</sup>Pembrolizumab was not superior to chemotherapy for OS as one-sided  $\alpha > 0.0246$ . Pre-specified sensitivity analyses to adjust for crossover effect by rank-preserving structure failure time model and inverse probability of censoring weighting showed OS HRs of 0.66 (95% CI 0.42-1.04) and 0.77 (95% CI 0.44-1.38). Data cut-off: 19Feb2021.

# Pembrolizumab – I.linie léčby MSI-H mCRC – KEYNOTE-177:

studie fáze III

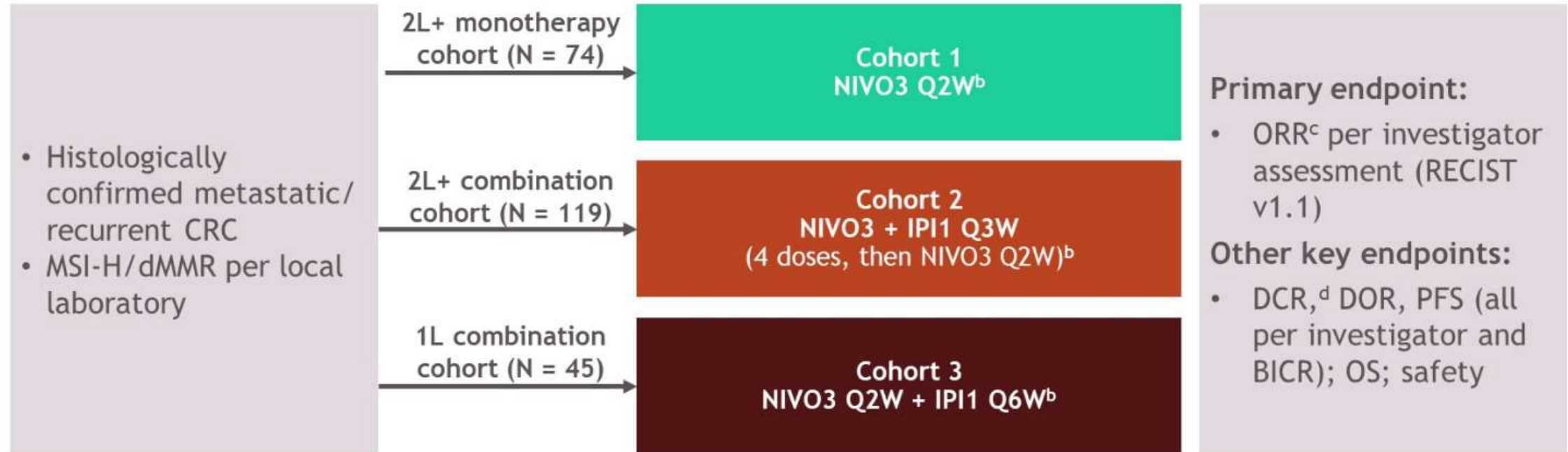


**RR 43,8 % vs 33,1 %**

Median study follow-up: 32.4 months (range, 24.0 – 48.3); PFS (time from randomization to first documented disease progression or death) assessed per RECIST v1.1 by BICR; Superiority of pembrolizumab vs chemotherapy for PFS was demonstrated at the pre-specified one-sided  $\alpha = 0.0117$ ; Data cut-off: 19Feb2020.

# Nivolumab +/- ipilimumab – MSI-H mCRC – CheckMate 142:

- CheckMate 142 is an ongoing, multicohort, non-randomized phase 2 study evaluating the efficacy and safety of NIVO-based therapies in patients with mCRC **fáze II**



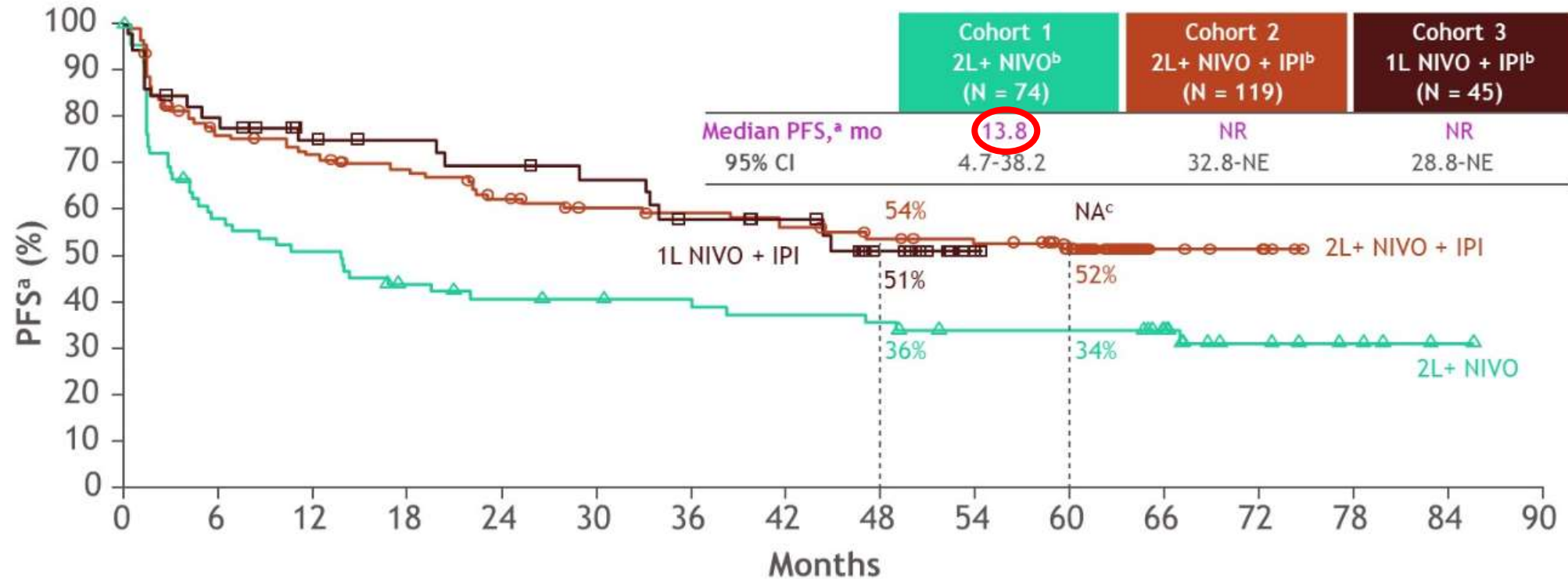
1. Overman MJ, et al. *J Clin Oncol* 2018;8:773–779;

2. Overman MJ, et al. Poster presentation at ASCO-GI; January 17–19, 2019; San Francisco, CA. Abstract 635.

3. André T, et al. Oral presentation at ESMO-GI 2021, Abstract Number SO-27

4. Overman MJ, et al. ASCO 2022, Abstract number 3510.

# CheckMate 142 - PFS:

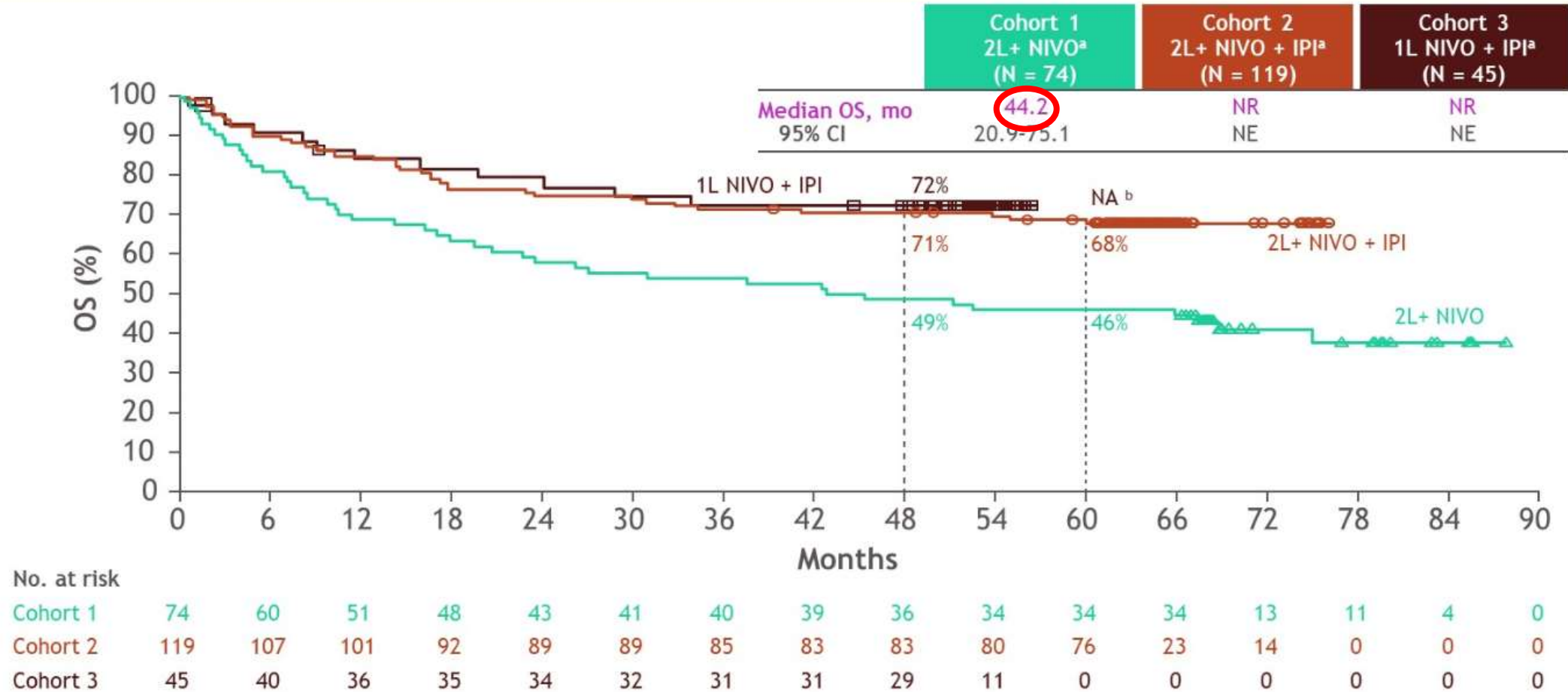


No. at risk

Cohort 1	74	41	36	29	26	25	23	22	21	18	18	14	7	4	1	0
Cohort 2	119	86	80	74	65	59	56	53	49	46	40	7	5	0	0	0
Cohort 3	45	35	29	27	25	23	19	18	10	1	0	0	0	0	0	0

- Median PFS was 13.8 months in cohort 1 and not reached in cohorts 2 and 3
  - 48-month PFS rates were 36% (cohort 1), 54% (cohort 2), and 51% (cohort 3)
  - 60-month PFS rates were 34% (cohort 1), 52% (cohort 2), and not available for cohort 3

# CheckMate 142 - OS:



- Median OS was 44.2 months in cohort 1 and not reached in cohorts 2 and 3
  - 48-month OS rates were 49% (cohort 1), 71% (cohort 2), and 72% (cohort 3)
  - 60-month OS rates were 46% (cohort 1), 68% (cohort 2), and not available for cohort 3

# CheckMate 142: kohorta **NIVO 3 + IPI 1** ve II.linii mCRC

- Histologicky potvrzený metastazující/rekurentní CRC
- MSI-H/dMMR dle lokální laboratoře
- $\geq 1$  předchozí linie léčby

N = 119

**Nivolumab 3 mg/kg +  
nízkodávkovaný  
ipilimumab  
1 mg/kg Q3W**  
(4 dávky a poté nivolumab 3 mg/kg Q2W)<sup>a</sup>

## Primární cíl:

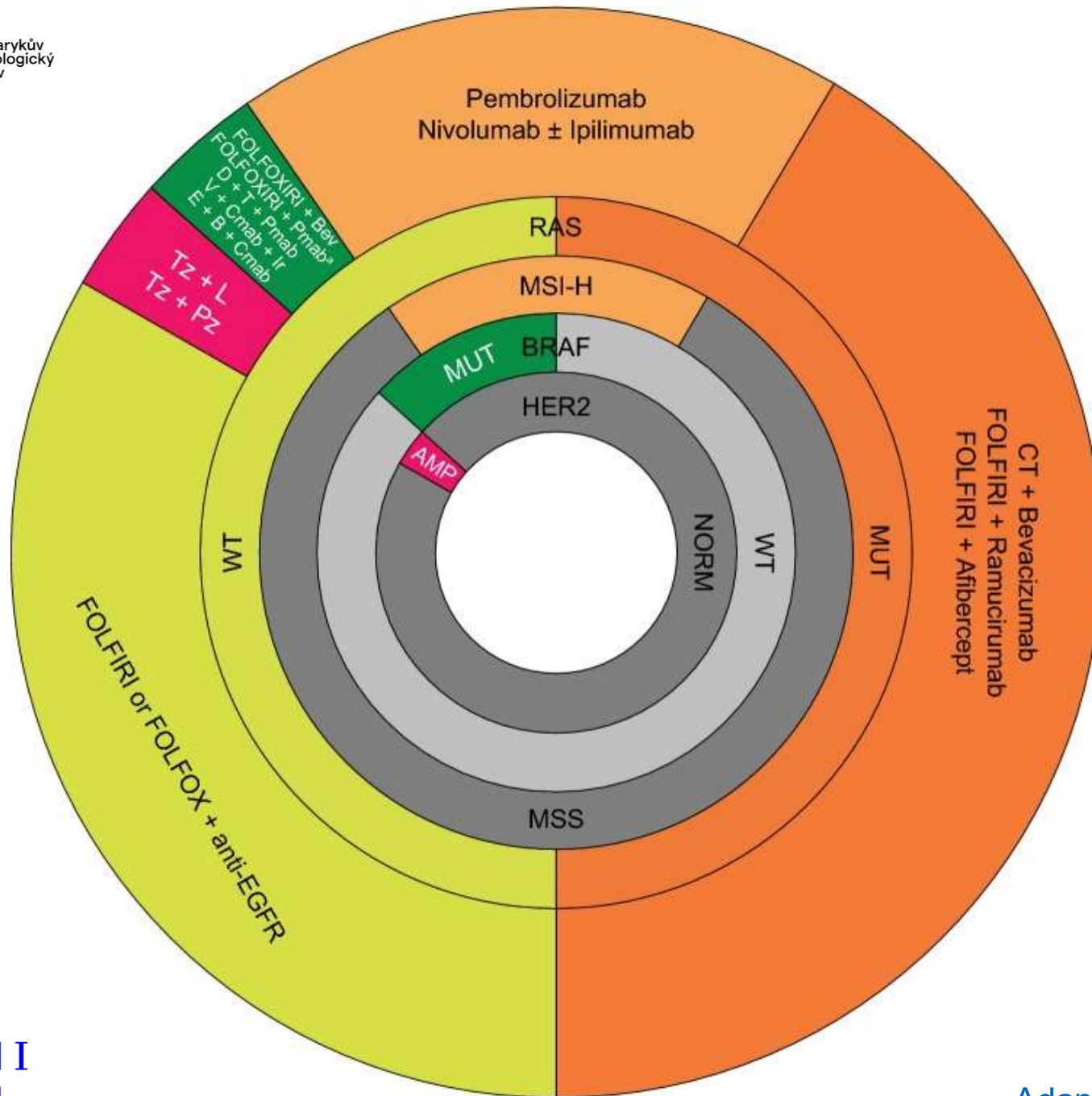
- ORR dle hodnocení investigátora (RECIST v1.1)

## Další hodnocené cíle:

- ORR dle BICR, DCR,<sup>b</sup> DOR, PFS, OS a bezpečnost

Při mediánu FU **64 měsíců** (60 – 75,8 m):

- **ORR 65 %**, **CR 17 %**
- četnost PD jako nejlepší odp. **12 %** (**ale ze 14 pac. s PD bylo 6 pac. potvrzeno zpětně jako MSS !!!**)
- **medián trvání odpovědi nebyl ani po 60 měsících dosažen!**
- **po 5 letech žije 68 % pacientů, z nichž 3/4 jsou bez léčby (medián intervalu bez léčby je ~ 28 měsíců)**

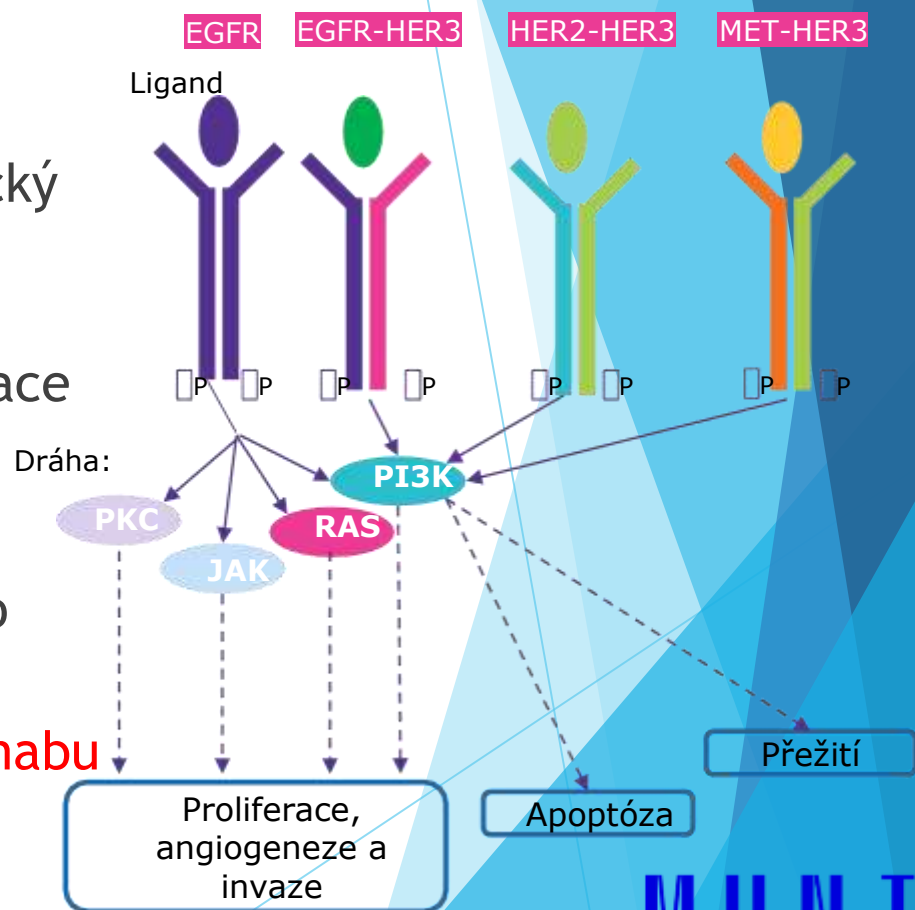


## Molekulární podtypy mCRC:

- 50 % mRAS  
(2-4 % KRAS G12C)
- 8-12 % mBRAF
- 2-5 % MSI-H (dMMR)
- **2-5 % HER2 amplif.**
- *další (MET ampl., DDR...)*

# HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)

- ▶ **2-5 % mCRC**
- ▶ více levostranné nádory + nádory rekta
- ▶ **HER2 amplifikace / overexprese** = v.s. negativně prognostický faktor - horší OS (studie PETACC-8 u CRC st. III a další)
- ▶ HER2 amplifikace → **rezistence k antiEGFR terapii ??** (hypotéza - hyperaktivace HER2 odstraňuje potřebu signalizace přes EGFR)
- ▶ druhou možností je **mutace genu ERBB2** (cca 4 % CRC, často mutace současně s amplifikací genu)
- ▶ HER2 mutace - rovněž **rezistence k cetuximabu a panitumumabu**
- ▶ obojí nutné potvrdit daty z prospektivních studií





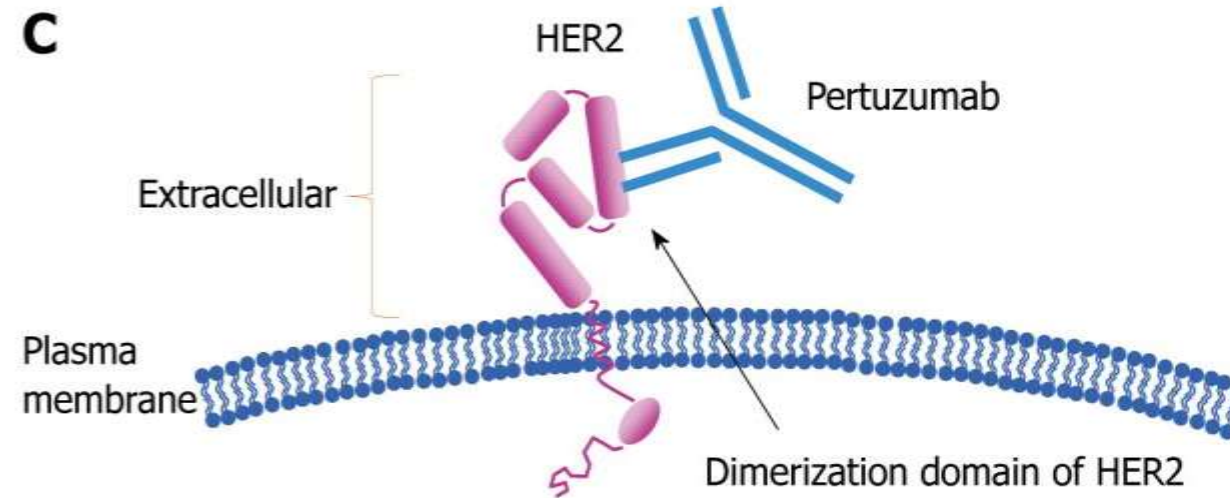
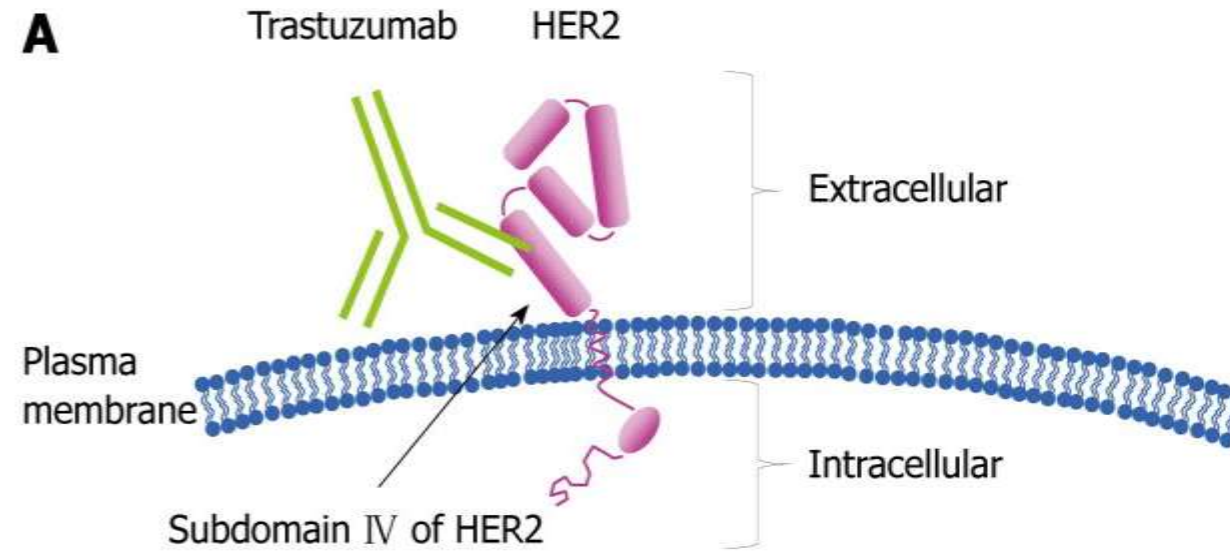
# HER-2 inhibitory

## Indikace:

- ❑ HER-2 pozitivní ca prsu
  - neoadjuvance, adjuvance, paliace
- ❑ HER-2 pozitivní adenokarcinom žaludku
  - 1. linie paliativní léčby
- ❑ předléčený mCRC a další

## Preparáty:

- ❑ **Monoklonální protilátky**
  - **trastuzumab, pertuzumab (blok dimerizace)**
- ❑ Tyrozinkinázové inhibitory
  - Lapatinib (HER1/2), neratinib
- ❑ Konjugát protilátka-cytostatikum
  - Trastuzumab-emtansin



Inhibits HER2 forming dimer pairs  
Suppresses multiple HER signaling pathways, leading to a more comprehensive blockade of HER signaling  
Flags cells for destruction by the immune system

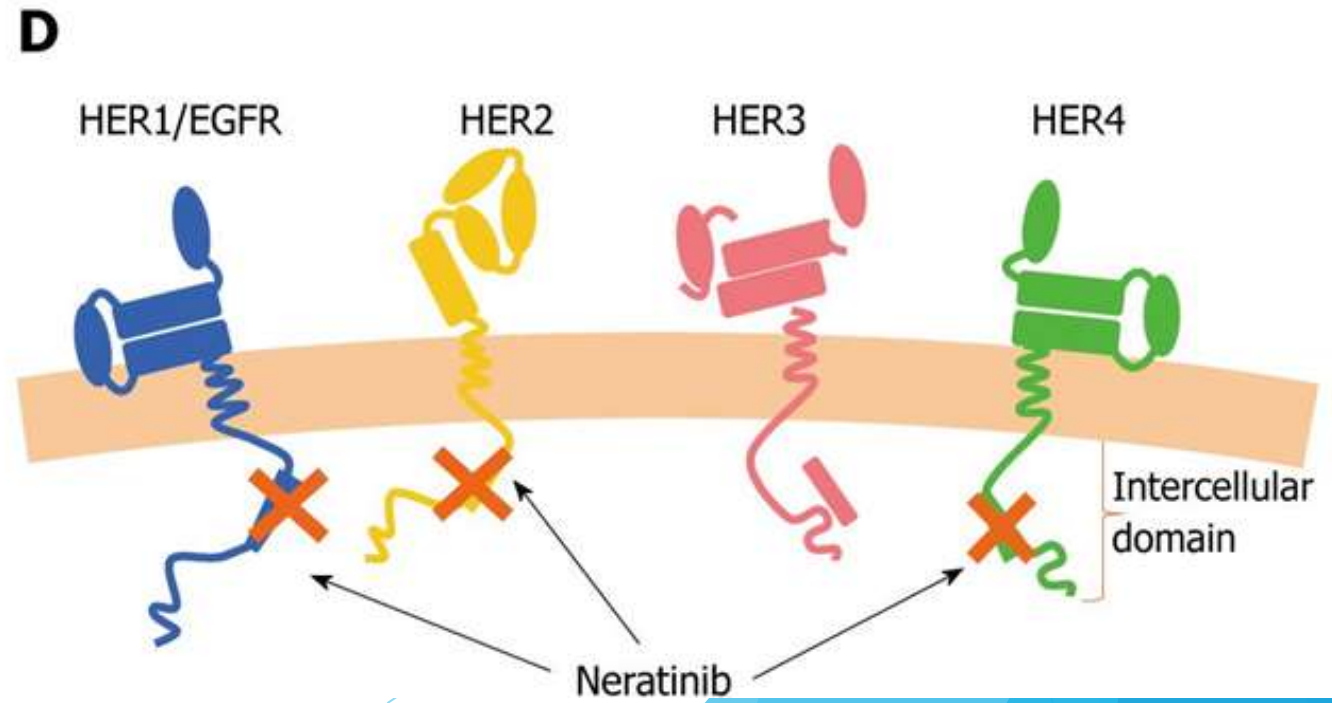
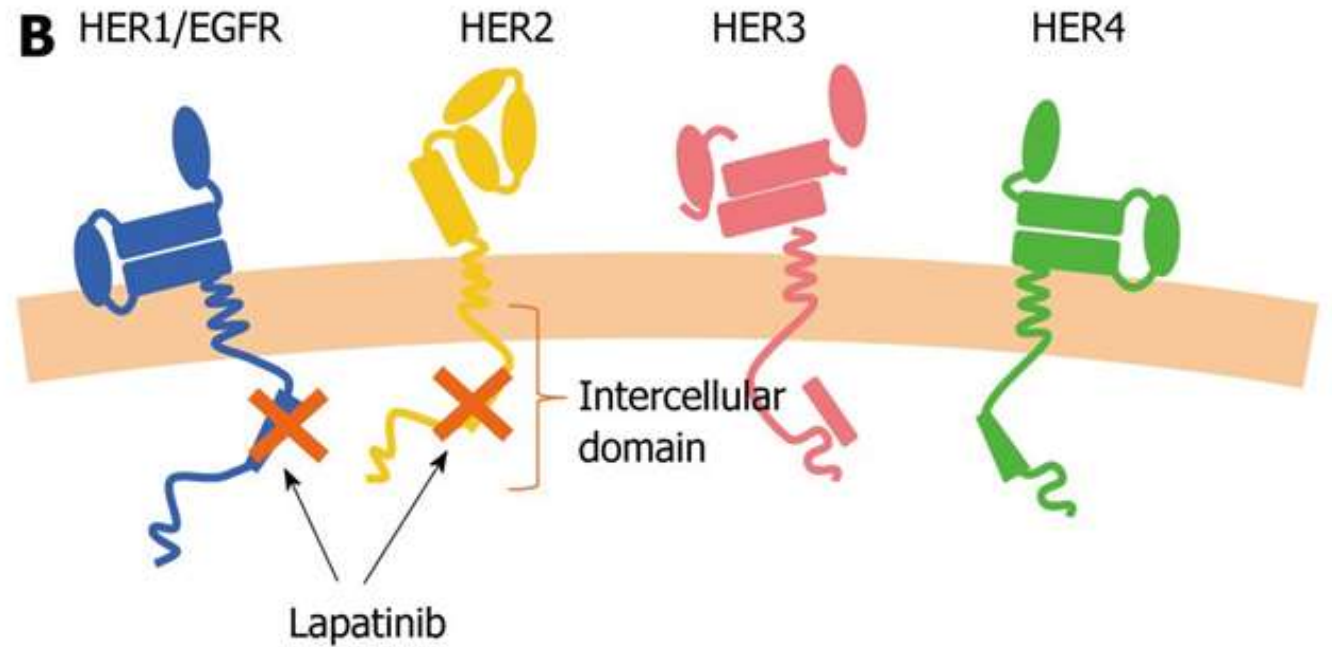
# HER-2 inhibitory

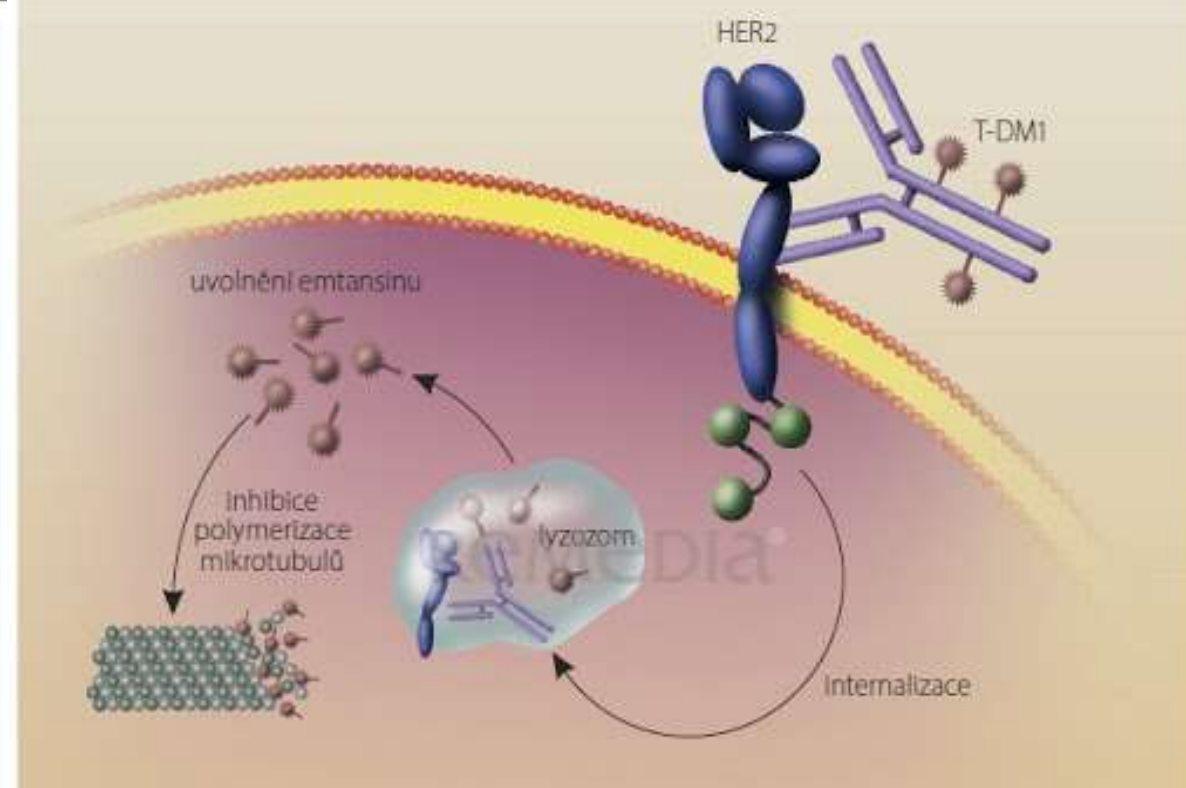
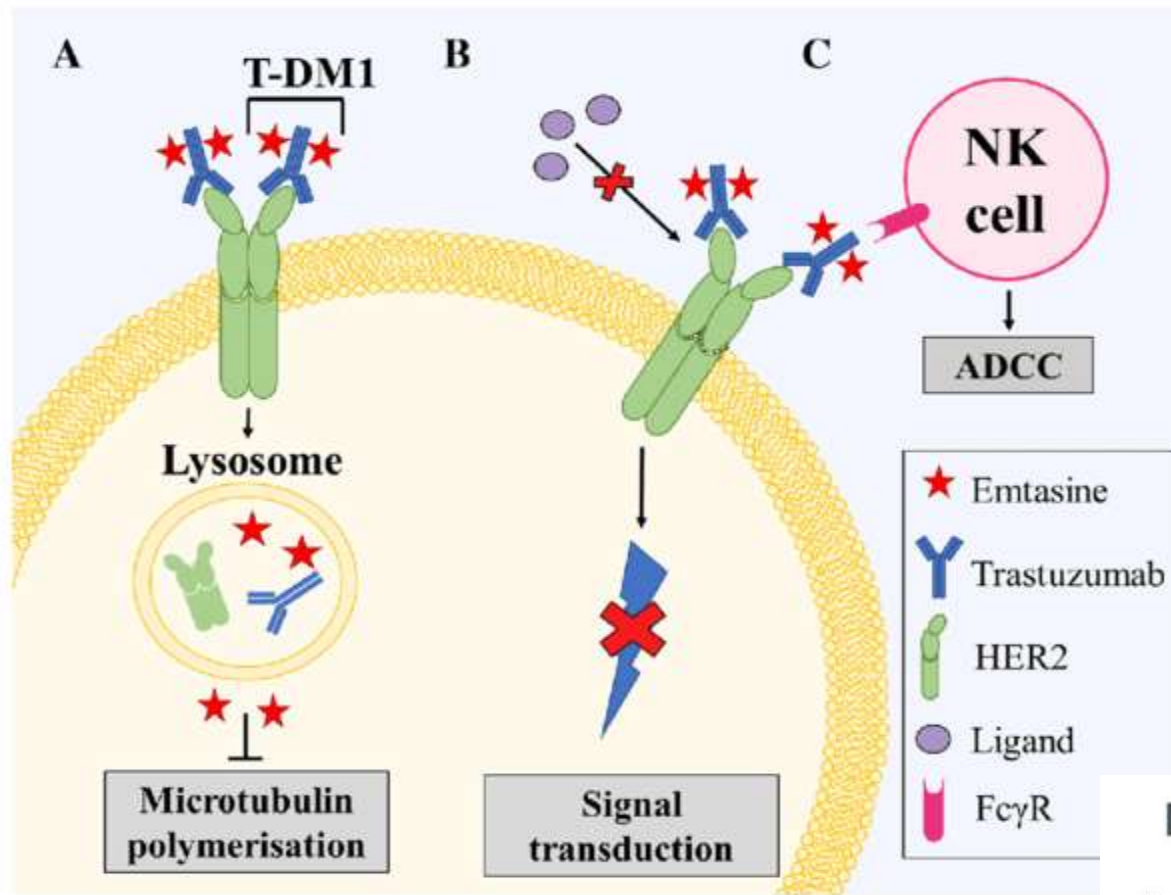
## Indikace:

- HER-2 pozitivní ca prsu
  - neoadjuvance, adjuvance, paliace
- HER-2 pozitivní adenokarcinom žaludku
  - 1. linie paliativní léčby
- předléčený mCRC a další

## Preparáty:

- Monoklonální protilátky
  - trastuzumab, pertuzumab (blok dimerizace)
- **Tyrozinkinázové inhibitory**
  - **Lapatinib (HER1/2), neratinib, tucatinib**
- Konjugát protilátka-cytostatikum
  - Trastuzumab-emtansin

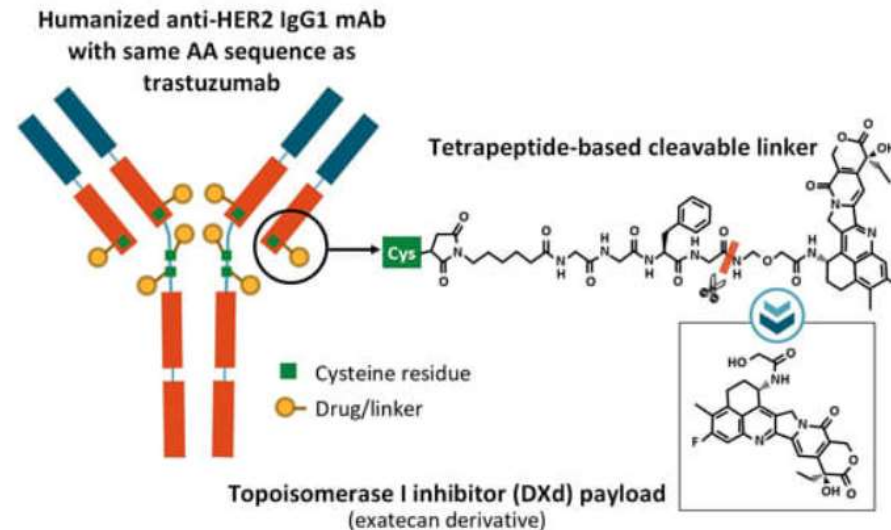




## HER2-Targeted ADC: Trastuzumab Deruxtecan

### Preparaty:

- Monoklonální protilátky
  - trastuzumab, pertuzumab (blok dimerizace)
- Tyrozinkinázové inhibitory
  - Lapatinib (HER1/2), neratinib, tucatinib
- **Konjugát protilátka-cytostatikum**
  - **Trastuzumab-emtansin, trastuzumab-deruxtecan**



- High drug:antibody ratio: ~8
- Stable linker-payload
- Tumor-selectable cleavable linker
- High potency, membrane-permeable payload with short systemic half-life
- Bystander killing effect

Trial	Biomarker	Description	Outcomes	Grade $\geq 3$ AEs (% of patients)
HERACLES-A (phase II) <sup>22,125,127</sup>	HER2 positivity (HERACLES pathological criteria <sup>a</sup> )	Trastuzumab plus lapatinib in patients with chemorefractory KRAS-WT disease (n = 27)	ORR 28%; mPFS 4.7 months in patients with ERBB2 GCN >9.5 and 3.7 months in patients with ERBB2 GCN <9.5; mOS 10.0 months	Fatigue 15%, rash 4%
My Pathway (phase II) <sup>134</sup>	HER2 positivity assigned based on IHC (3+ staining), FISH (ERBB2:CEP17 >2.0) and/or NGS (ERBB2 copy number gain)	Trastuzumab plus pertuzumab in patients with KRAS-unselected chemorefractory disease (n = 56)	All patients (n = 56): ORR 32%; mPFS 2.9 months; mOS 11.5 months KRAS-WT (n = 43): ORR 40%; mPFS 5.3 months; mOS 14.0 months	Gastrointestinal 8%, left ventricular dysfunction 2%
TRIUMPH (phase II) <sup>135</sup>	ERBB2 amplifications determined using tissue and/or ctDNA analysis	Trastuzumab plus pertuzumab in patients with chemorefractory RAS-WT disease (n = 18)	ORR 35% (tissue-positive), 33% (ctDNA-positive); mPFS 4 months	Cardiac toxicities 10.5%
MOUNTAINEER (phase II) <sup>137</sup>	HER2 positivity determined using IHC (3+ or 2+ staining and FISH-positive), FISH and/or NGS	Trastuzumab plus tucatinib in patients with chemorefractory RAS-WT disease (n = 26)	ORR 55%; mPFS 6.2 months; mOS 17.3 months	Diarrhoea 4%
HERACLES-B (phase II) <sup>128</sup>	HER2 positivity (HERACLES pathological criteria <sup>a</sup> )	T-DM1 plus pertuzumab in patients with chemorefractory RAS-/BRAF-WT disease (n = 31)	ORR 10%, DCR 80%, mPFS 4.8 months	Thrombocytopenia 6.5%
DESTINY-CRC01 (phase II) <sup>133</sup>	HER2 positivity Cohort A: HER2 IHC 3+ or IHC 2+ staining and ISH-positive (n = 53) Cohort B: IHC 2+ staining and ISH-negative (n = 7) Cohort C: IHC 1+ staining (n = 18)	T-DXd in patients with disease progression on two or more prior regimens (n = 78)	Cohort A: ORR 45.3% (43.8% in patients who had previously received HER2-targeted therapy); DCR 83%; mPFS and mOS not reached No responses observed in cohorts B and C	Thrombocytopenia 48.7%, fatigue 10%, nausea 2%, interstitial lung disease 3.9% (including two treatment-related deaths)

# V čem jsme u CRC za posledních 5 let pokročili?

## Lokalizované onemocnění:

- adjuvance – IDEA trial – zkrácení na 3m
- neoadjuvance – TNT ca rekta, neoadjuvance ca colon, imunoterapie v neoadjuvanci ca rekta i colon

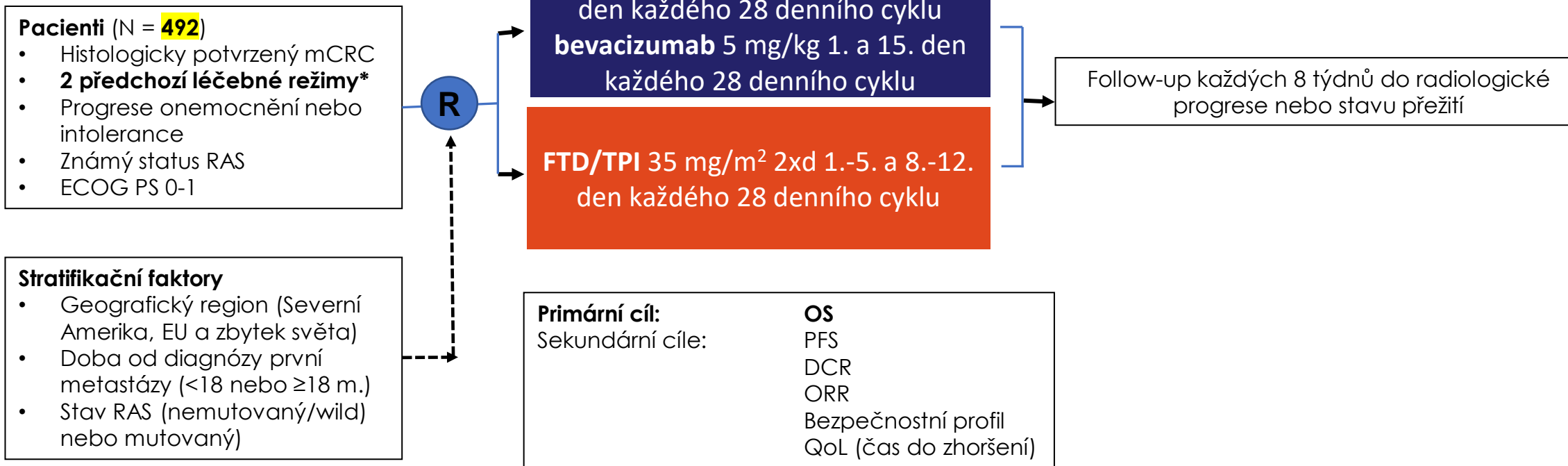
## Metastatické onemocnění:

- L vs R
- molekulární podtypy mCRC a jejich cílená léčba
- **další (trifluridin/tiperacil + bevacizumab ...)**

## U všech:

- testování DPD a UGT1a1

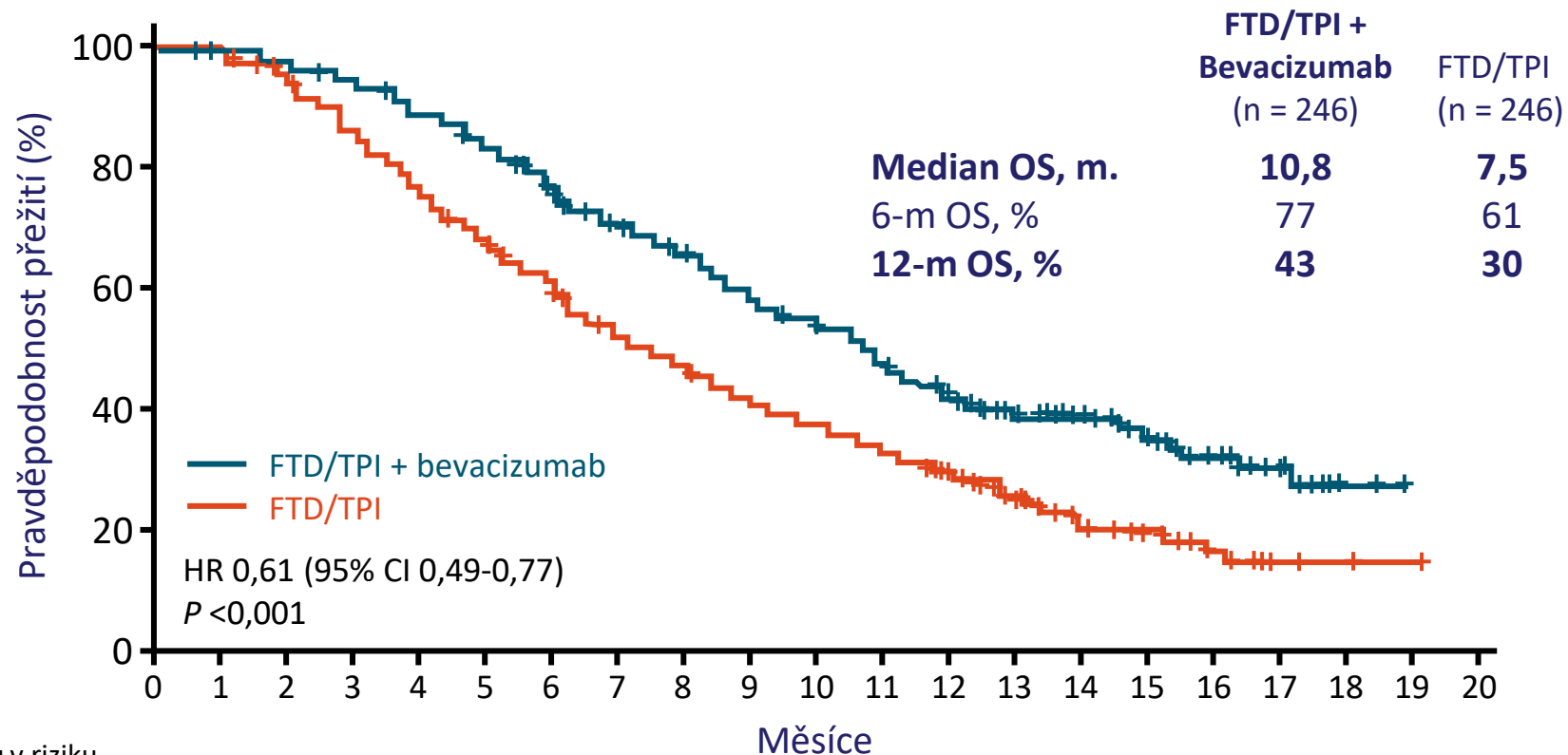
# SUNLIGHT: trifluridin/tipiracil + bevacizumab ve 3. linii léčby refrakterního mCRC: randomizovaná otevřená studie fáze 3



\*Musela zahrnovat fluoropyrimidiny, irinotecan, oxaliplatinu, anti-VEGF a (u pacientů s RAS wild typem onemocnění) anti-EGFR monoklonální protilátky; mohla zahrnovat (neo)adjuvantní chemoterapii pokud k rekurenci onemocnění došlo <6 měsíců od poslední (neo)adjuvance

Tabernero. **ASCO GI 2023.** Abstr 4., Presentace ASCO GI, 21.01. 2023, oficiální prezentace ASCO GI Sunlight připravená/publikovaná CCO - Independent Conference of the 2023 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium January 19-21, 2023; San Francisco, California.

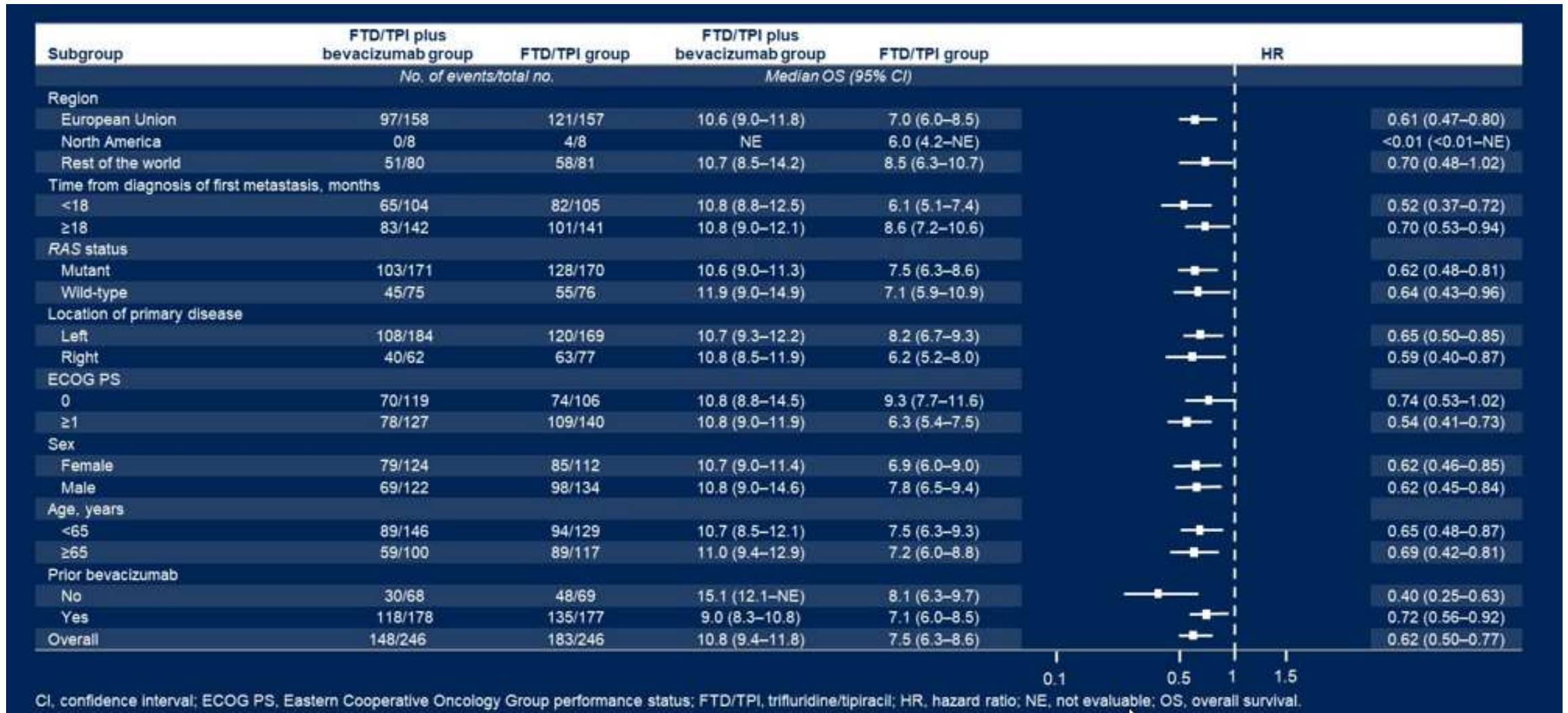
# SUNLIGHT: OS (primární cíl, celková populace)



Počet pacientů v riziku	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
FTD/TPI + Bevacizumab	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
TAS-102	246	242	230	205	184	263	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	0	0

**Statisticky a klinicky významné prodloužení OS o 3,3 měsíce ve skupině FTD/TPI + bevacizumab vs FTD/TPI**

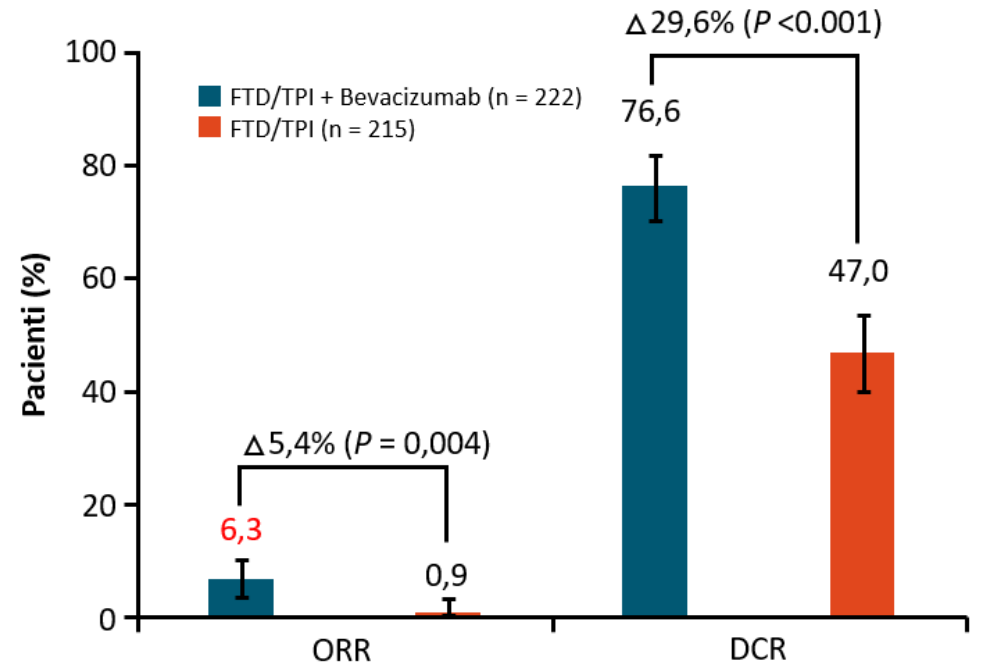
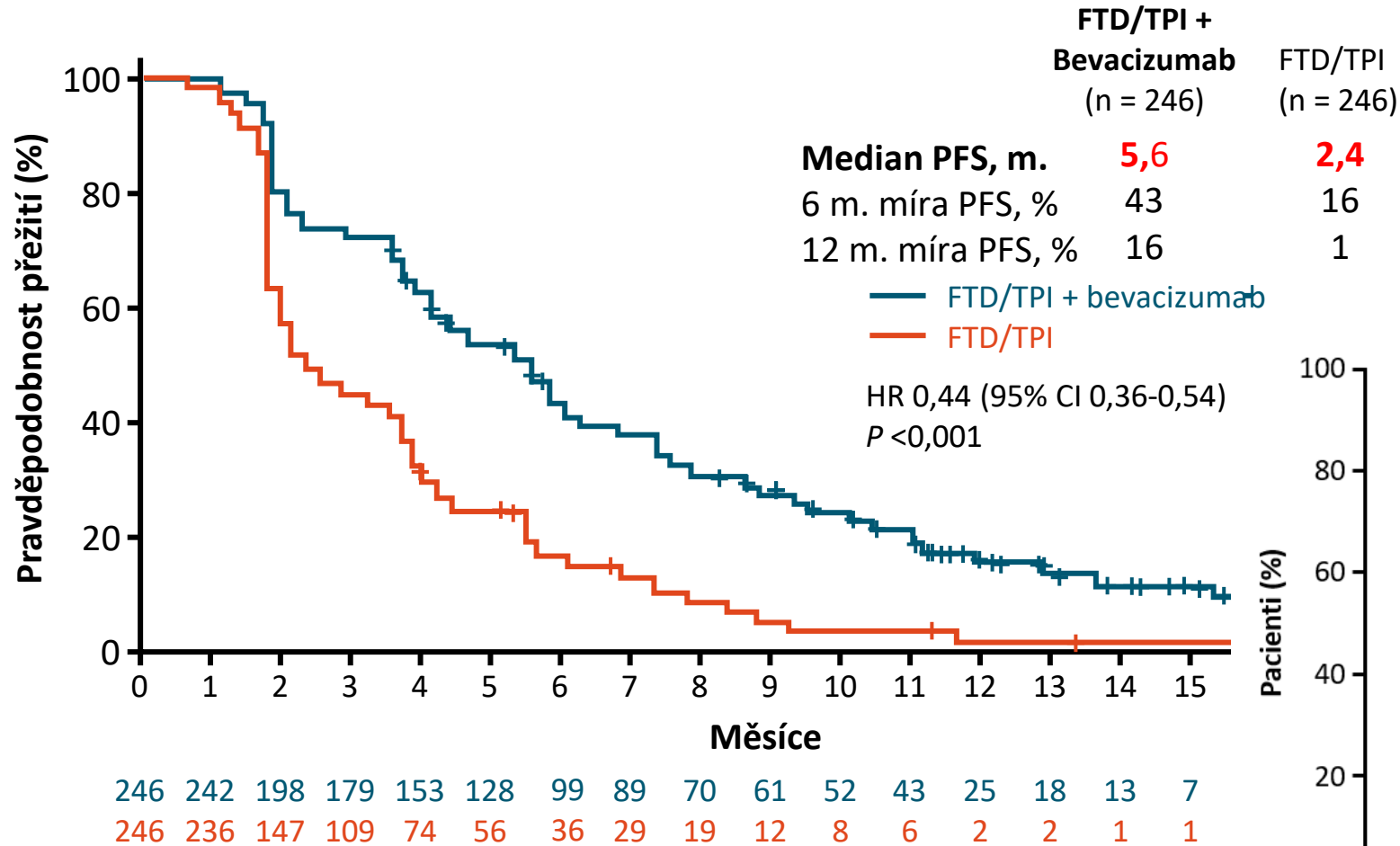
# Celkové přežití u předem specifikovaných podskupin



Taberner. ASCO GI 2023. Abstr 4., Prezentace ASCO GI, 21.01.2023, oficiální prezentace ASCO GI Sunlight připravená/publikovaná CCO - Independent Conference of the 2023 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium January 19-21, 2023; San Francisco, California.

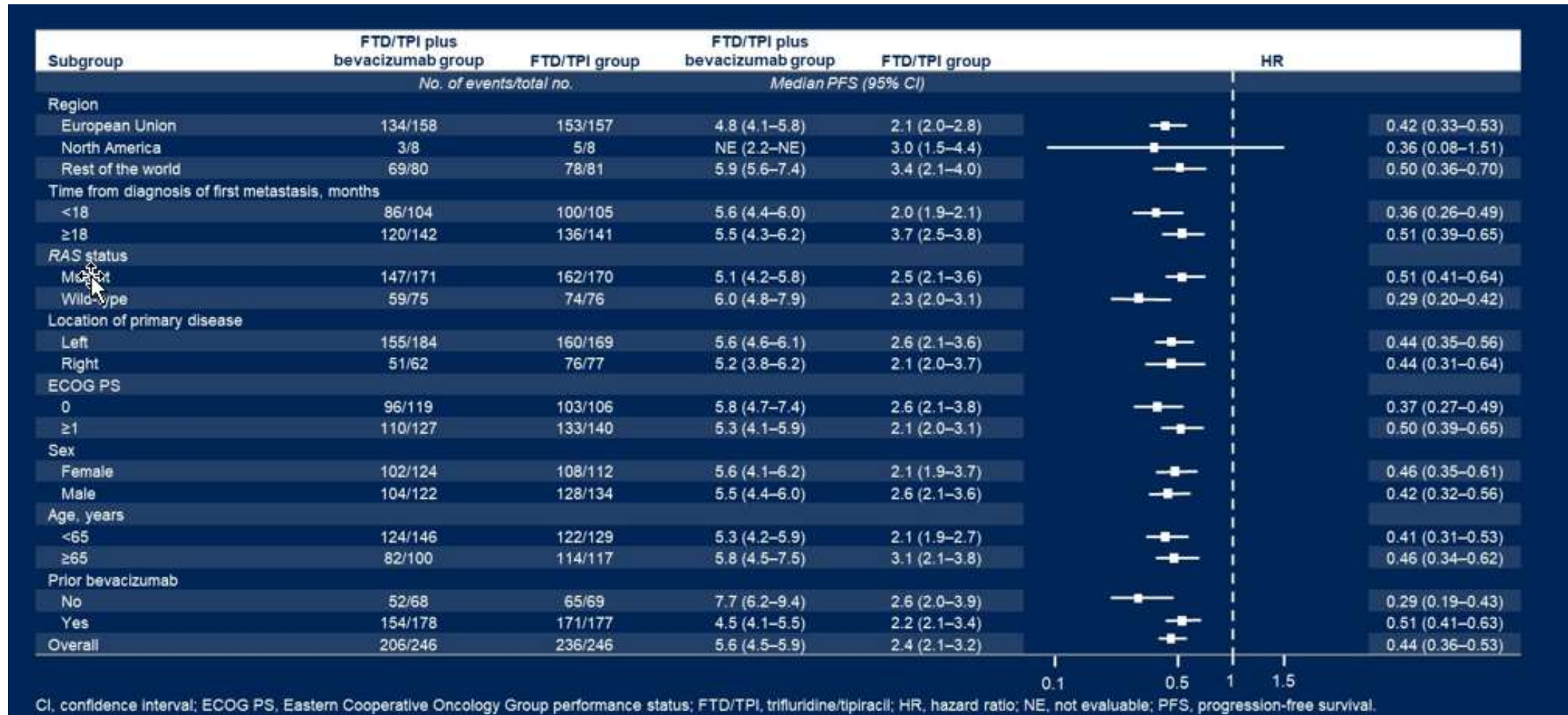


# SUNLIGHT: PFS a RR (celková populace)



**Statisticky a klinicky významné prodloužení přežití bez progresu o 3,2 měsíce ve skupině FTD/TPI + bevacizumab vs FTD/TPI**

# Přežití bez progresu u předem specifikovaných podskupin



Tabernero. ASCO GI 2023. Abstr 4., Prezentace ASCO GI, 21.01. 2023, oficiální prezentace ASCO GI Sunlight připravená/publikovaná CCO - Independent Conference of the 2023 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium January 19-21, 2023; San Francisco, California.

# SUNLIGHT - závěry:

- přidání bevacizumabu ke třetí linii léčby FTD/TPI u pacientů s refrakterním mCRC významně **zlepšilo OS, PFS a kontrolu onemocnění**
- zlepšení přežití bylo pozorováno **ve všech klinicky relevantních podskupinách**
- v kombinovaném rameni bylo významně **oddáleno zhoršení celkového zdravotního stavu** z ECOG PS 0 / 1 na  $\geq 2$
- FTD/TPI + bevacizumab vykazovaly **zvládnutelný bezpečnostní profil**, který odpovídal bezpečnostním profilům jednotlivých léčivých přípravků
- FTD/TPI + bevacizumab představuje **nový standard 3. linie** léčby refrakterního mCRC
- **indikace schválena v EU od července 2023 !!**

# V čem jsme u CRC za posledních 5 let pokročili?

## Lokalizované onemocnění:

- adjuvance – IDEA trial – zkrácení na 3m
- neoadjuvance – TNT ca rekta, neoadjuvance ca colon, imunoterapie v neoadjuvanci ca rekta i colon

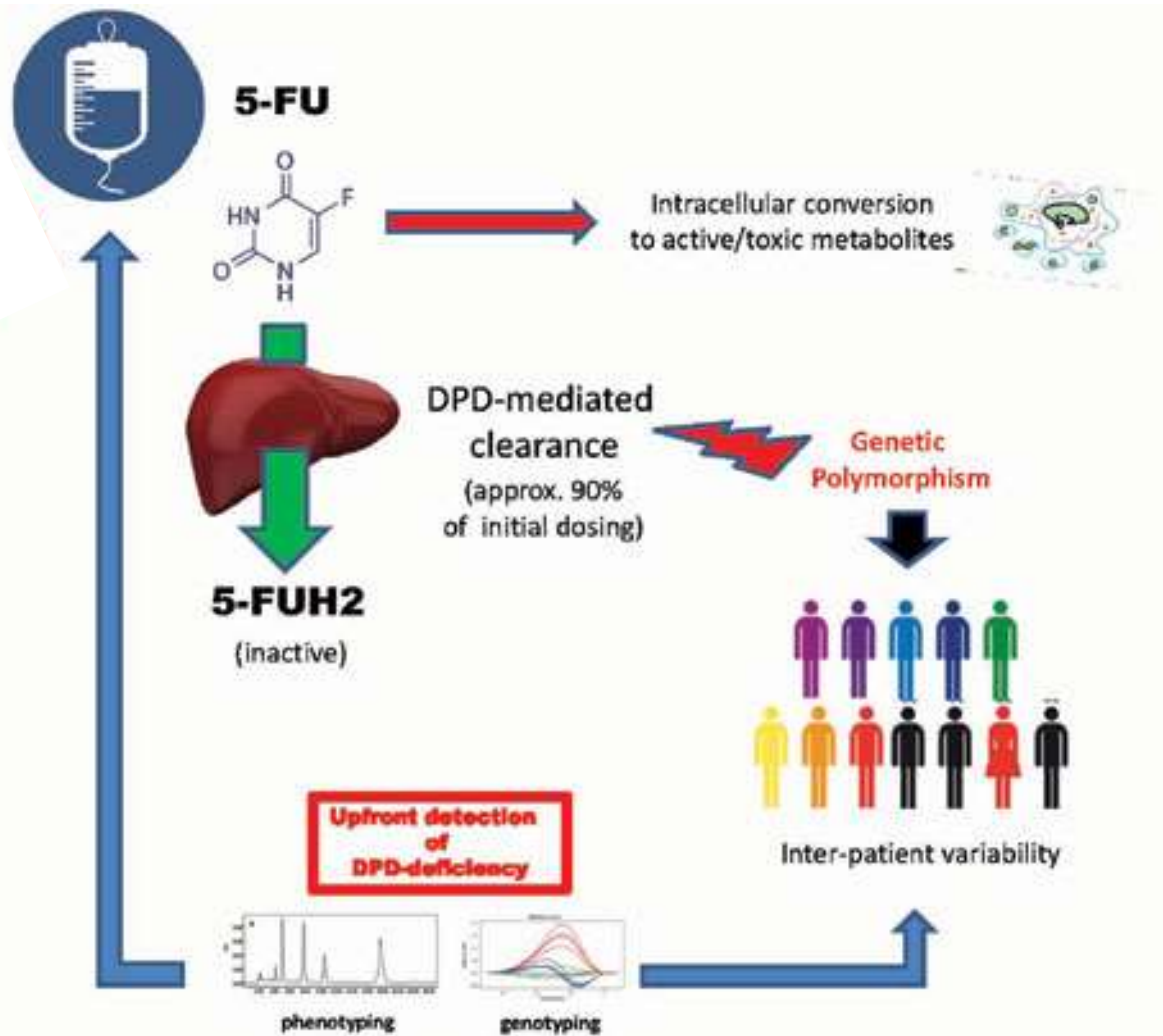
## Metastatické onemocnění:

- L vs R
- molekulární podtypy mCRC a jejich cílená léčba
- další (trifluridin/tiperacil + bevacizumab ...)

## **U všech:**

- **testování DPD a UGT1a1**

# Biomarkery pro léčbu **CHT** u mCRC – **DPYD** u léčby 5-FU:

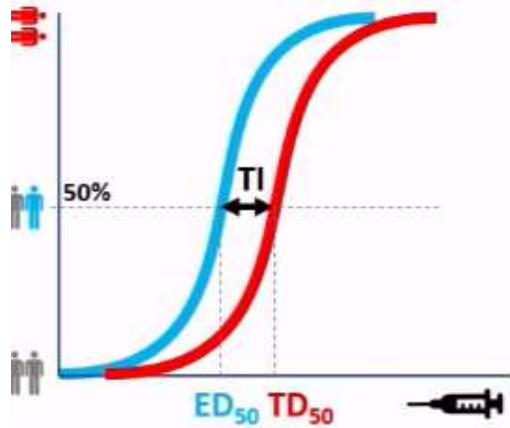
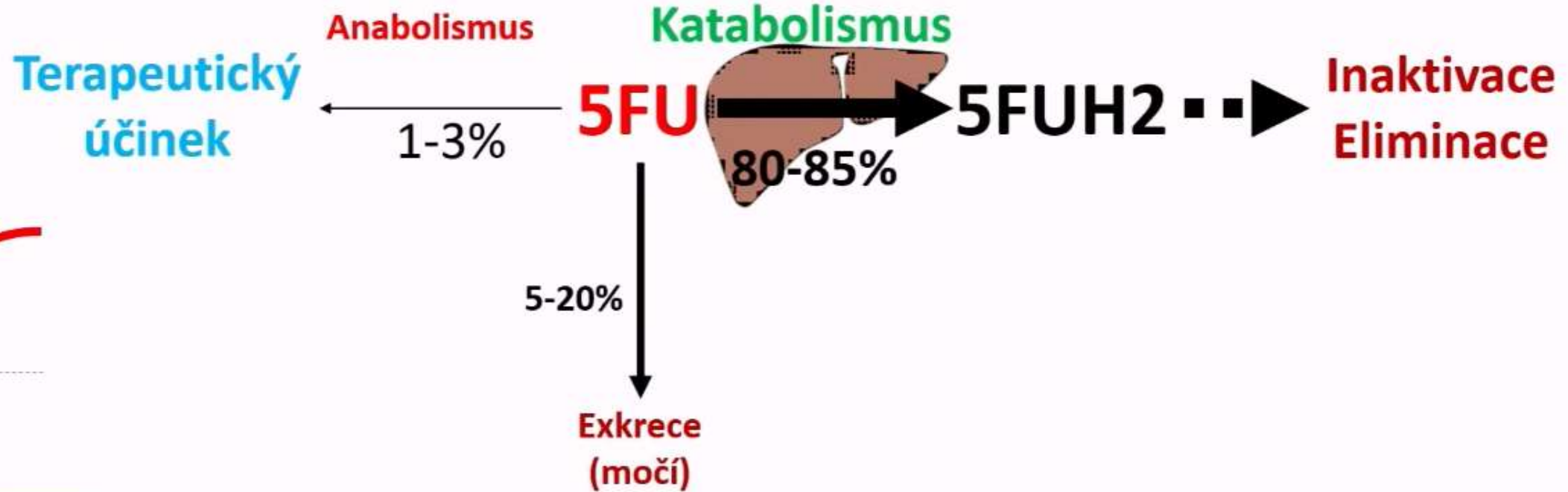


**DPD** (dihydropyrimidine dehydrogenase)

- enzym kódovaný genem DPYD – inaktivace fluoropyrimidinů
- defekt DPD – zvýšená toxicita CHT – zejména alelické varianty DPYD\*2A a A2846T
- léčba FU může **vést k těžké toxicitě až u 39% pacientů**
- genotypizací lze detekovat cca 5 % pacientů
- alternativou je fenotypizace – stanovení hladiny uracilu v séru

# Vznik nežádoucích účinků léčby 5FU

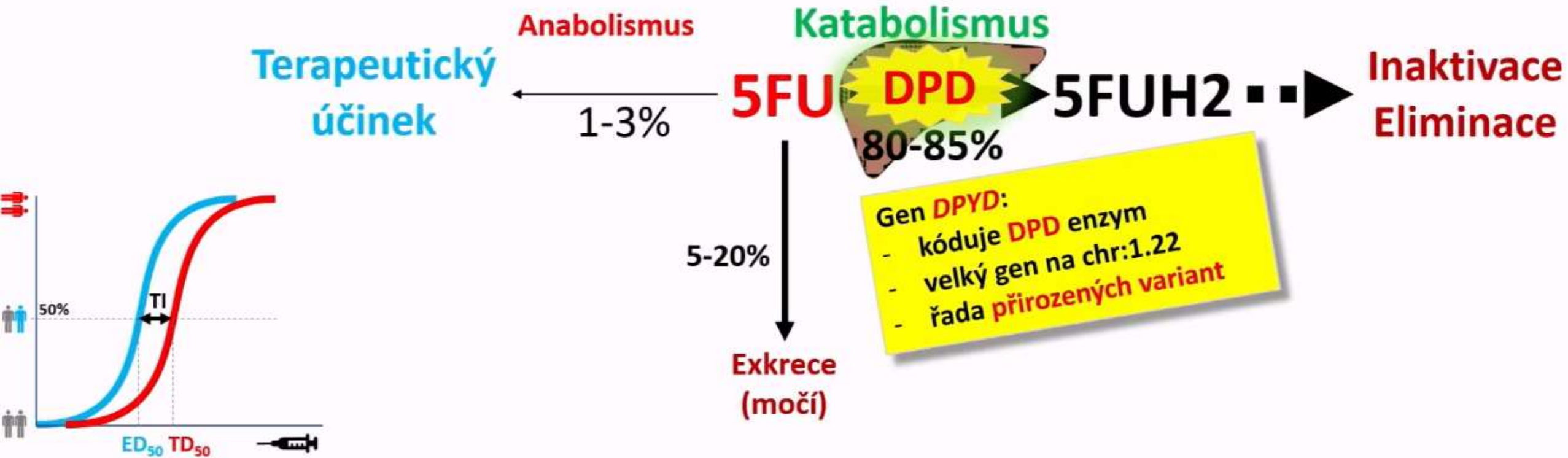
80-85% 5FU: normálně katabolizováno při prvním průchodu játry



**Rychlá eliminace 5FU je důležitým parametrem dávkování**

# Vznik nežádoucích účinků léčby 5FU

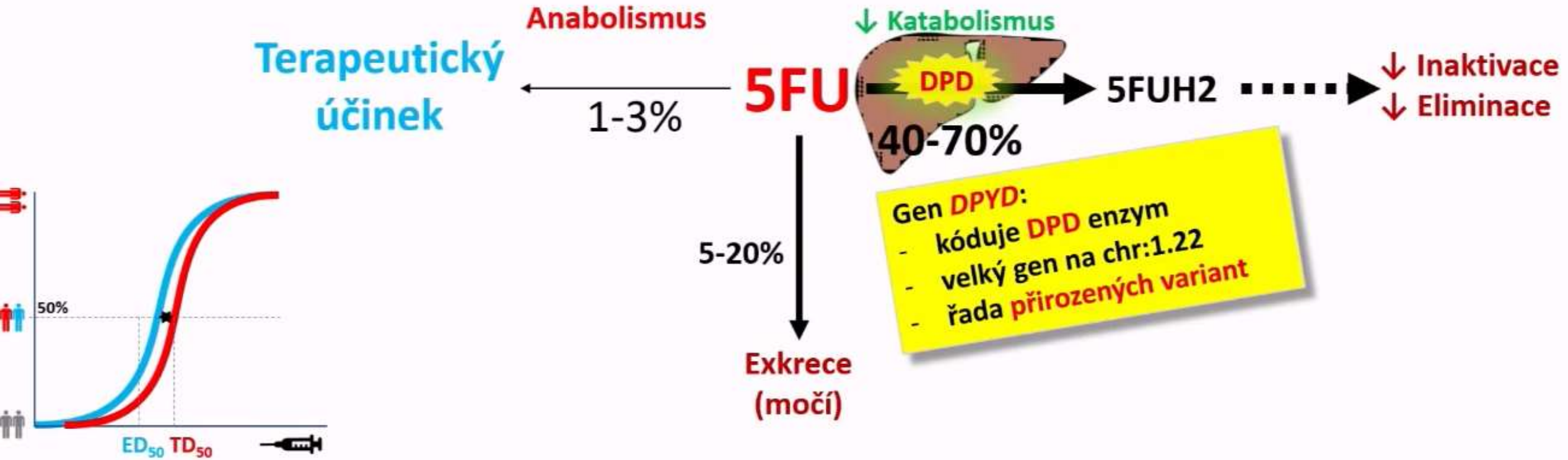
DPD: klíčový enzym degradační (katabolické) dráhy 5FU



Rychlá eliminace 5FU je důležitým parametrem dávkování

# Vznik nežádoucích účinků léčby 5FU

Některé *DPYD* varianty ↓ nebo ☒ degradační (katabolickou) účinnost DPD

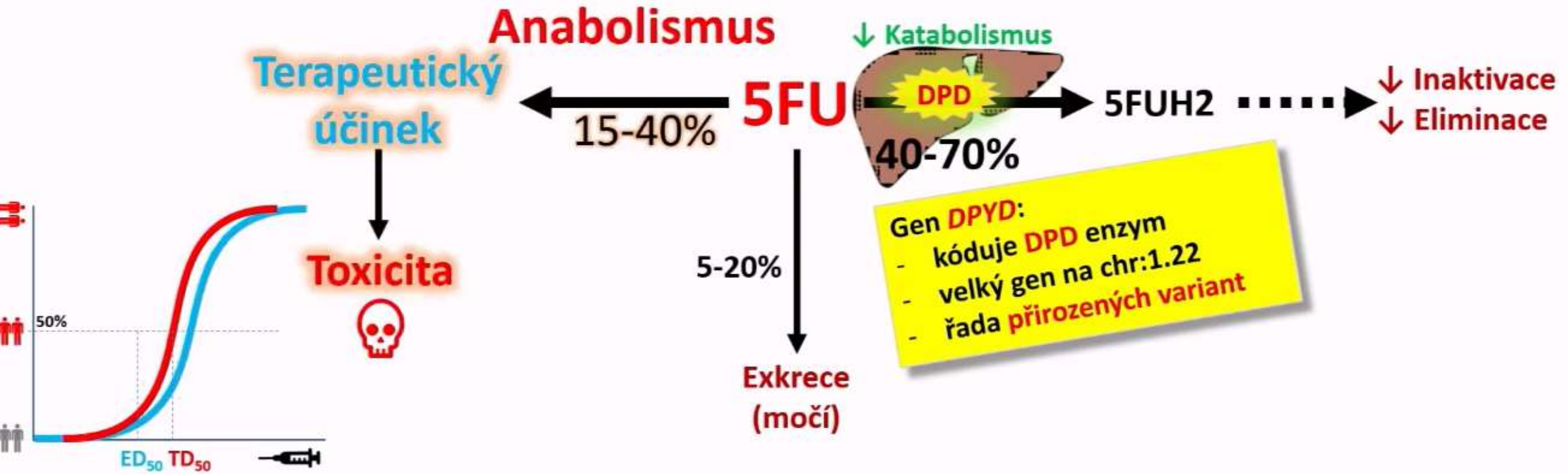


**Rychlá eliminace 5FU je důležitým parametrem dávkování**



# Vznik nežádoucích účinků léčby 5FU

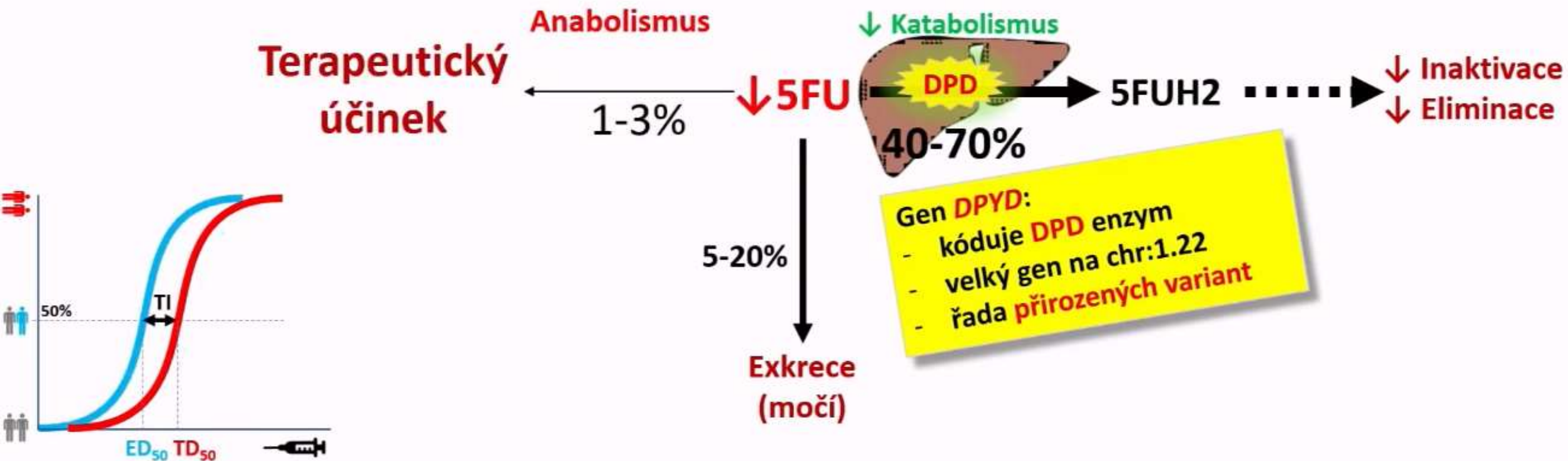
↓ aktivity DPD způsobuje vznik toxicity



**Rychlá eliminace 5FU je důležitým parametrem dávkování**

# Prevence nežádoucích účinků léčby 5FU

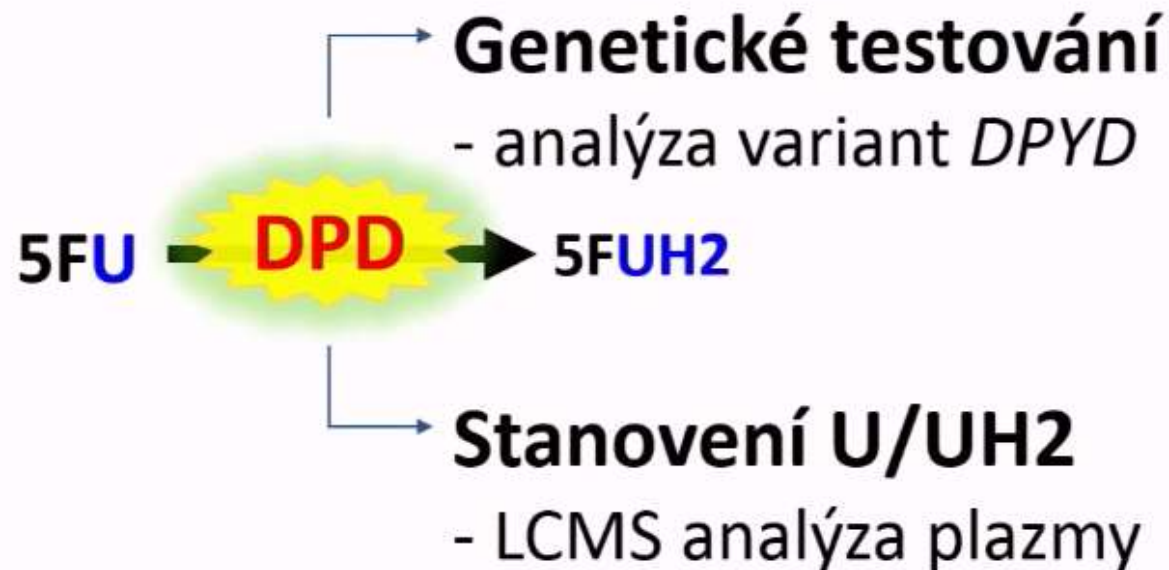
↓ dávky 5FU u nosičů variant ↓ aktivitu DPD



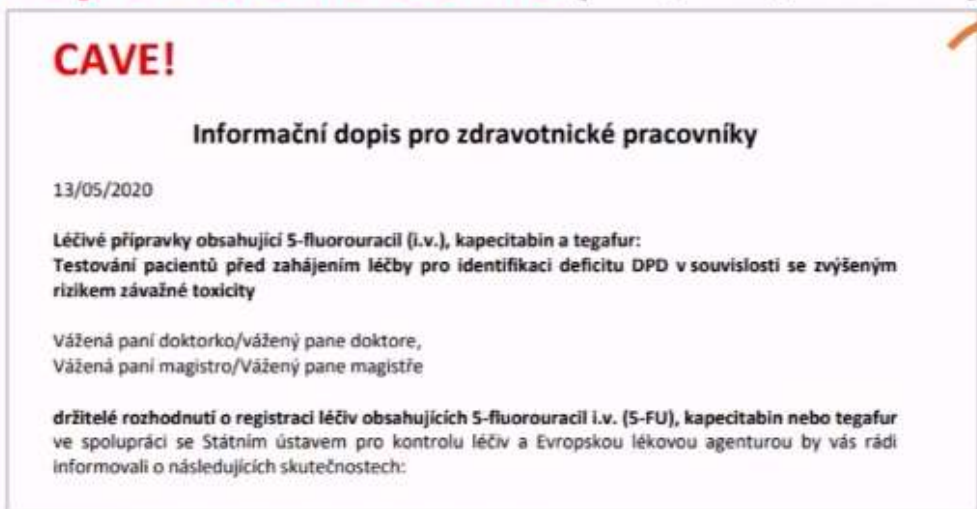
↓ dávky 5FU u nosičů mutací v *DPYD*:

- eliminuje toxicitu
- zachovává účinnost

## ■ Doporučeno EMA (27/04/2020)



## ■ Doporučeno SÚKL (13/05/2020)



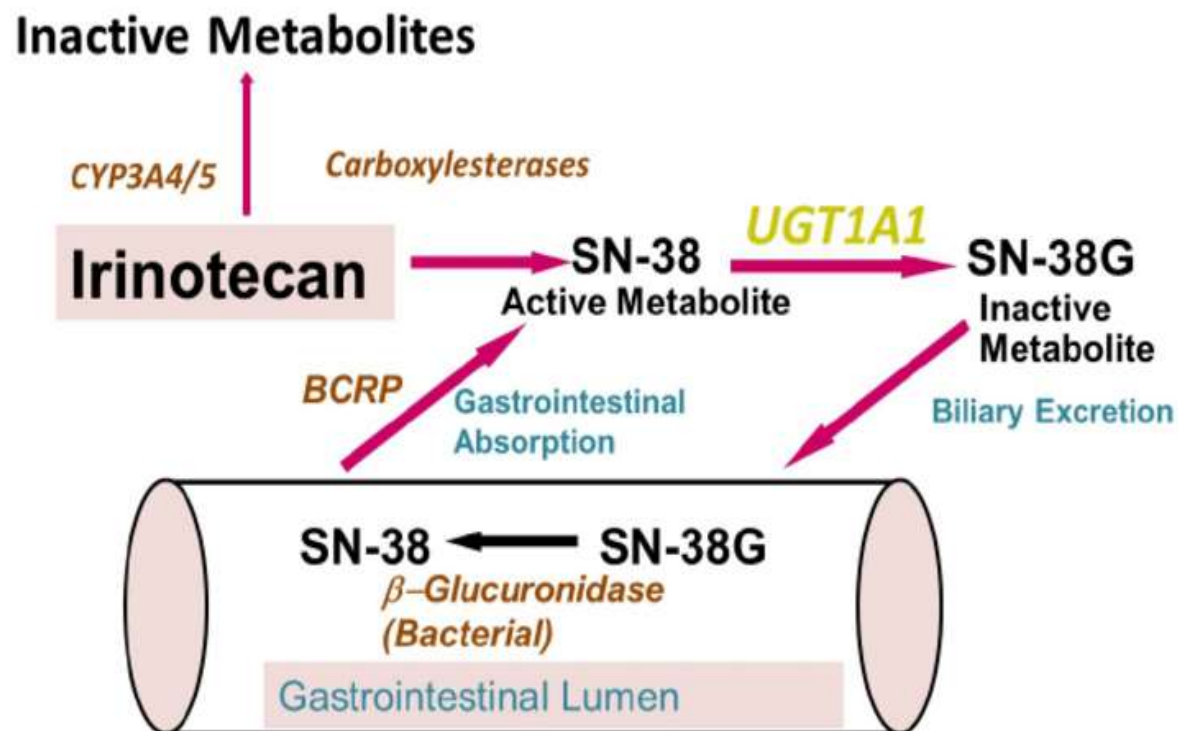
### Genotypizace

Čtyři varianty genotypu *DPYD* (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T a c.1236G> A / HapB3) jsou spojeny se zvýšeným rizikem závažné toxicity. Další vzácné varianty genotypu *DPYD* mohou být také spojeny se zvýšeným rizikem závažné toxicity.

### Fenotypizace

Deficit *DPD* je spojen se zvýšenými hladinami uracilu v plazmě před léčbou. Hladina uracilu v krvi  $\geq 16$  ng / ml a  $<150$  ng / ml svědčí o částečném deficitu *DPD*, zatímco hladina uracilu v krvi  $\geq 150$  ng / ml svědčí o úplném deficitu *DPD*.

# Biomarkery pro léčbu **CHT** u mCRC -UGT1A1 u irino:



- polymorfismus v genu kódujícím UDP glukuronosyltransferázu 1, polypeptid A1 (**UGT1A1**)
- studie PETACC-3 – potvrzen vztah mezi UGT1A1\*28 a toxicitou CHT
- metaanalýza – asociace mezi UGT1A1\*6 polymorfismem a toxicitou irinotekanu u asijských pacientů
- heterozygoti riziko těžké neutropenie,
- homozygoti ještě vyšší riziko neutropenie + těžký průjem

- UGT1A1 genotyping / fenotyping ke zvažení ve vybraných případech (např. nízký konjugovaný bilirubin, plánované podání irinotekanu v dávce nad 180mg/m<sup>2</sup> apod.)

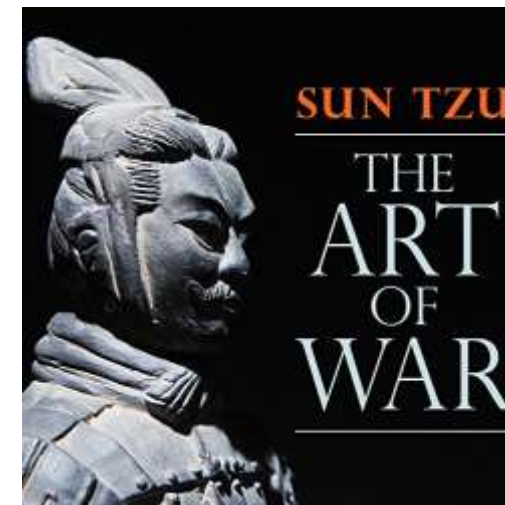
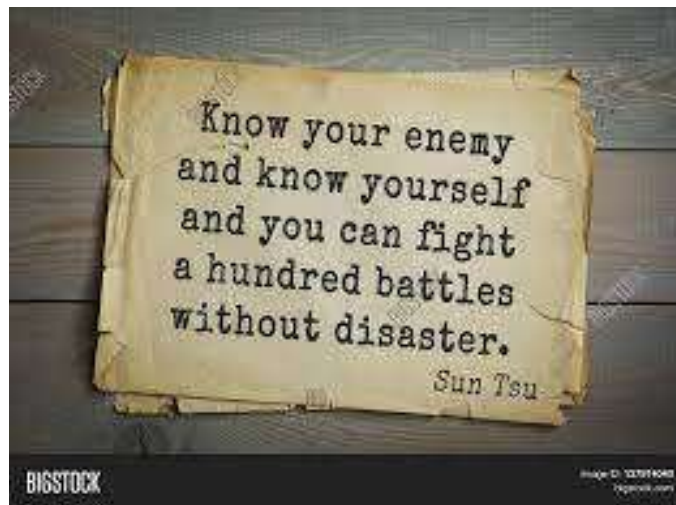
# Take home message:

## 1. „Know your enemy!“

- molekulární biomarkery  
= zásadní prognostická / prediktivní informace  
- již iniciálně:

- **RAS** (včetně KRAS G12C) – NGS/PCR
- **BRAF** (min. V600E) - NGS
- **dMMR / MSI-H** - IHC / NGS
- **HER2** – IHC/FISH/NGS
- **DPYD / UGT1A1**

- **čím dříve, tím lépe !!**



## 2/ Využij i ostatní zbraně než vytáhneš nůž !

- neoadjuvance je „trendy“

## 3/ Pevné nervy !

- neboj se zkrátit oxaliplatinu v adjuvanci

MUNI  
MED

MO  
Masarykův  
onkologický  
ústav

Děkuji za pozornost