

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

NOVÉ POKROKY V DIAGNOSTICE A TERAPII
KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Hradec Králové 2024

Eliška Maděrová

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu“.

Eliška Maděrová

Poděkování

Ráda bych poděkovala prof. PharmDr. Petru Pávkovi, Ph.D. za odborné vedení práce a cenné rady, které mi pomohly tuto práci zhotovit.

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Eliška Maděrová

Školitel: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Název diplomové práce: Nové pokroky v diagnostice a terapii kolorektálního karcinomu

Kolorektální karcinom patří k nejčastějším nádorovým onemocněním, proto je stále vyvíjeno velké úsilí na hledání účinnějších terapií. Velkým problémem zůstává to, že je stále u značného procenta pacientů diagnostikován kolorektální karcinom již v pokročilém stadiu, které se obecně hůře léčí.

Výrazný posun v terapii nastal se začátkem molekulárního testování a postupným odhalováním signálních drah, které jsou zapojené do procesu karcinogeneze. Prvními cílenými látkami, které se využívají k léčbě CRC, byli monoklonální protilátky proti receptoru EGFR a VEGF. Dále byli vyvinuté látky, které ovlivňují signální dráhu HER-2 a PI3K/Akt/mTOR. V léčbě CRC můžeme využít také imunoterapii, která je zaměřená na kontrolní body imunitní reakce. Nicméně spousta látek je stále ve vývoji a testují se také různé kombinace látek, které dokáží obejít určitou rezistenci, a mají tak vyšší účinnost.

Tato diplomová práce popisuje diagnostické metody a terapii používanou při léčbě kolorektálního karcinomu, obzvláště se zaměřuje na vývoj cílených inhibitorů z řad malých molekul a monoklonálních protilátek.

Abstract

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology & Toxicology

Student: Eliška Maděrová

Supervisor: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Title of diploma thesis: New advances in the diagnosis and therapy of colorectal cancer

Colorectal cancer is one of the most common cancers, which is why great efforts are still being made to find more effective therapies. A major problem remains that a significant percentage of patients are still diagnosed with advanced-stage colorectal cancer, which is generally more difficult to treat.

A significant advance in therapy occurred with the beginning of molecular testing and the gradual discovery of signalling pathways that are involved in the process of carcinogenesis. The first targeted agents used to treat CRC were monoclonal antibodies against the EGFR and VEGF receptors. In addition, substances that affect the HER-2 and PI3K/Akt/mTOR signalling pathways have been developed. In the treatment of CRC, we can also use immunotherapy, which is focused on the control points of the immune response. However, many substances are still in development, and various combinations of substances are also being tested, which can avoid certain resistance and accordingly have higher effectiveness.

This thesis describes the diagnostic methods and therapy used in the treatment of colorectal cancer, with a particular focus on the development of targeted inhibitors from the range of small molecules and monoclonal antibodies.

Obsah

1. Seznam zkratk	1
2. Úvod a cíl	5
3. Teoretická část	6
3.1 Patogeneze	6
3.1.1 Dědičnost CRC	7
3.1.1.1 Lynchův syndrom	7
3.1.1.2 Familiární adenomatózní polypóza	7
3.1.1.3 Turcottův syndrom a Gardnerův syndrom	8
3.1.1.4 Peutz-Jeghersův syndrom	8
3.1.1.5 MUTYH asociovaná polypóza	8
3.1.2 Rizikové a protektivní faktory u sporadického CRC	8
3.1.3 Cesty karcinogeneze	9
3.1.3.1 Klasická cesta karcinogeneze	9
3.1.3.2 Cesta karcinogeneze s mikrosatelitovou instabilitou	10
3.1.3.3 Cesta karcinogeneze na podkladě hypermetylace promotorů	10
3.2 Klinický obraz	12
3.3 Screening	12
3.4 Diagnostika	13
3.4.1 Irigografie	13
3.4.2 Transabdominální ultrasonografie	14
3.4.3 Transrektální ultrasonografie	14
3.4.4 Výpočetní tomografie (CT)	14
3.4.5 Virtuální kolonoskopie – CT kolonografie	14
3.4.6 Magnetická rezonance	15
3.4.7 Kolonoskopie	15
3.4.8 Hybridní metody – PET/CT a PET/MR	15
3.4.9 Biopsie	16
3.4.10 Staging	16
3.5 Terapie	18
3.5.1 Chirurgická léčba	18
3.5.1.1 Operace tlustého střeva	19
3.5.1.2 Operace konečníku	19
3.5.1.3 Anastomózy	19
3.5.2 Radioterapie	19

3.5.3	Chemoterapie	20
3.5.3.1	5-fluorouracil (5-FU)	21
3.5.3.2	Oxaliplatina	22
3.5.3.3	Irinotekan	22
3.6	Metastazující kolorektální karcinom	22
3.6.1	Diagnostika mCRC	22
3.6.2	Chirurgická léčba mCRC	23
3.6.3	Systémová farmakoterapie u mCRC	23
4.	Pokroky v terapii kolorektálního karcinomu	24
4.1	Signální dráha EGFR a její ovlivnění	24
4.2	KRAS/NRAS mutace	26
4.2.1	Sotorasib	27
4.2.2	Adagrasib	27
4.3	BRAF mutace	27
4.3.1	Encorafenib	28
4.3.2	Dabrafenib, vemurafenib	29
4.4	Antiangiogenní léčba CRC	30
4.4.1	Monoklonální protilátky	30
4.4.1.1	Bevacizumab	30
4.4.1.2	Aflibercept	31
4.4.1.3	Ramucirumab	31
4.4.2	Inhibitory tyrosinkinázy (TKI)	31
4.4.2.1	Regorafenib	31
4.4.2.2	Fruquintinib	32
4.5	HER-2 a jeho ovlivnění	32
4.5.1	Monoklonální protilátky	33
4.5.1.1	Trastuzumab	33
4.5.1.2	Pertuzumab	33
4.5.1.3	Zanidatamab	34
4.5.2	Inhibitory tyrosinkinázy (TKI)	34
4.5.2.1	Lapatinib	34
4.5.2.2	Tucatinib	34
4.5.2.3	Pyrotinib	34
4.5.3	Konjugáty protilátka-lék	34
4.6	Mikrosatelitová nestabilita (MSI) a deficitní oprava chybného párování bazí (dMMR) jako prediktory pro využití imunoterapie	37

4.6.1	Pembrolizumab	38
4.6.2	Nivolumab	38
4.6.3	Ipilimumab	39
4.7	Signální dráha PI3K/Akt/mTOR a její ovlivnění	39
4.7.1	Inhibitory Pan-PI3K	40
4.7.2	Izofornně specifické inhibitory PI3K	41
4.7.3	Duální PI3K/mTOR inhibitory	41
4.7.4	Inhibitory Akt	42
4.7.5	Inhibitory mTOR	42
5.	Diskuze	44
6.	Závěr	45
7.	Literatura	46
8.	Odkazy	61

1. Seznam zkratek

- (O)RR – (overal) response rate - (celková) četnost odpovědí
- 4RBP1 – eukaryotický translační iniciační faktor 4E vazebný protein 1
- 5-FU – 5-fluorouracil
- 5-FUMP - 5-fluorouridin monofosfát
- 5-FUTP - 5-fluorouridin trifosfát
- ABCB1 – ATP binding cassette subfamily B member 1
- ABCC1/2 - ATP binding cassette subfamily C member 1
- ABCC11 – ATP binding cassette transporter subfamily C member 11
- ABCG2 – ATP binding cassette subfamily G member 2
- ADC – konjugát protilátka-lék
- ADCC – na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita
- AJCC – American Joint Committee on Cancer - Americký smíšený výbor pro rakovinu
- AKT – protein kináza B
- APC – antigen prezentujících buňkách
- APC – gen adematózní polypózy tlustého střeva
- ATP7B – ATPáza, Cu^{2+} transportující, beta polypeptid
- BRAF – v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
- CA 19-9 - carbohydrate antigen 19-9 - sacharidový antigen 19-9
- CEA – the carcinoembryonic antigen – karcinoembryonální antigen
- CpG – cytosin-fosfát-guanin
- CRC – kolorektální karcinom
- CT – výpočetní tomografie
- CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte– associated protein 4 – cytotoxický s T-lymfocytem asociovaný protein 4
- DACH – diaminocyklohexan
- DCC – „deleted in colorectal cancer“ – tumorsupresorový gen
- DCR – disease control rate – míra kontroly onemocnění
- DHFU – dihydrofluorouracil
- dMMR – deficitní oprava chybného párování bází

DPD – dihydropyrimidin dehydrogenáza
dTMP – deoxythymidin-monofosfát
EB1 – end binding 1 protein
EGF – epidermální růstový faktor
EGFR – receptor pro EGF
ERBB2 – erythroblastic oncogene B 2
ERCC1 – excision repair cross-complementation group 1
ERK – kinázy regulované extracelulárním signálem
FAP – familiární adenomatózní polypóza
Fc – fragment crystallizable
FDG - 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza
FdUMP - 5-fluorodeoxyuridin monofosfát
FdUTP - 5-fluorodeoxyuridin trifosfát
FGFR – receptor fibroblastového růstového faktoru
GPCR – receptor spřažený s G proteinem
Hdlg – human homologue of Drosophila disc large tumor suppressor protein
HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 – receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2
HRAS – Harvey rat sarcoma virus
IGF1R – receptor inzulínu podobného růstového faktoru 1
IRS1, IRS2 – substráty inzulínového receptoru 1 a 2
KRAS – Kirsten rat sarcoma virus
mAb – monoklonální protilátka
MAPK – mitogenem aktivovaná protein-kináza
MAPKP – signální dráha MAPK
mCRC – metastazující kolorektální karcinom
MEK – mitogenem aktivovaná protein-kináza
MLH-1 - MutL Homolog 1
MMR – oprava chybného párování bází
MR – magnetická rezonance
MSH-2-3-6 - MutS homolog 2/3/6

MSI – mikrosatelitová nestabilita
MSI-H – vysoká mikrosatelitová nestabilita
MSI-L – nízká mikrosatelitová nestabilita
MSS – mikrosatelitová stabilita
mt – mutovaný
mTOR – mammalian target of rapamycin
MUTYH, MYH – mutY DNA glycosylase – gen kódující DNA glykosylázu
NK – natural killer – přirozený zabiják
OS – overall survival – celkové přežití
p53 – protein kódovaný TP53
PD-1 - programmed cell death 1 – programovaná buněčná smrt 1
PDGFR – receptoru růstového faktoru odvozeného z krevních destiček
PDK1 – fosfoinositid-dependentní kináza 1
PD-L1 – ligand PD-1
PET – pozitronová emisní tomografie
PFS – progression-free survival – přežití bez progresu
PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza
PIGF – placentární růstový faktor
PIP2 - fosfatidylinositol-(4,5)-bisfosfát
PIP3 - fosfatidylinositol-(3,4,5)-trifosfát
PMS-2 – postmeiotic segregation increased 2
PRAS40 – proline-rich Akt substrate of 40 kDa (substrátu Akt bohatý na prolin 40 kDa)
PTEN – homolog fosfatáz a tenzinu
RAF – rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS – rat sarcoma virus
RPS6 – ribozomální protein S6
RTK – receptorová tyrosin kináza
S6K1 – kináza 1 ribozomálního proteinu S6
SLC19A1 – gen kódující folátový transportér 1
SLC29A1 – gen kódující ekvilibrační nukleosidový transportér 1

SMAD4 – SMAD family member 4, mothers against decapentaplegic homolog 4
SSA – sesilní serrated adenom
STK11 – serin/threonin protein kináza 11
TAG-72 - tumor-associated glycoprotein 72 - glykoprotein asociovaný s nádorem 72
TGF α – transformující růstový faktor alfa
TIL – lymfocyty infiltrující nádor
TKI – inhibitor tyrosinkinázy
TOPO-I – topoizomeráza typ 1
TP/TK – thymidin fosforyláza/kináza
TP53 – gen tumorového proteinu p53
TS – thymidylát syntáza
TSC2 – komplex tuberózní sklerózy 2
UC – ulcerózní kolitida
UICC – Union Internationale Contre le Cancer – Mezinárodní unie proti rakovině
USG – ultrasonografie
VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor
VEGFR – receptor pro VEGF
wt – nemutovaný
XRCC1 – X-ray repair cross-complementing protein 1

2. Úvod a cíl

Kolorektální karcinom (CRC) představuje přibližně 10 % všech nových nádorových onemocnění, v roce 2018 bylo po celém světě zaznamenáno více než 1,8 milionu nových případů. Tato čísla řadí kolorektální karcinom v celosvětové incidenci na 3. místo, hned za nádory plic a prsu. V důsledku CRC zemřelo v roce 2018 přibližně 0,9 milionu pacientů, což dělá z kolorektálního karcinomu druhou nejčastější příčinu nádorového úmrtí, častější jsou pouze úmrtí v souvislosti s nádory plic (Bauer, 2022).

V letech 2012-2016 bylo v České republice každý rok diagnostikováno kolem 7 967 nových pacientů se zhoubným novotvarem tlustého střeva nebo konečníku. Ve stejné době na dané nádory zemřelo přibližně 3 481 osob za rok. Prevalence v roce 2016 dosáhla hodnoty 57 730 osob, ve srovnání vzrostla o 38,6 % oproti roku 2006 (Petruželka a kol., 2018).

V ČR je skoro u poloviny nových pacientů diagnostikován kolorektální karcinom už v pokročilém stadiu (tj. ve stadiu III nebo vyšším), což výrazně zhoršuje prognózu pacientů (Petruželka a kol., 2018). Ani zavedení screeningu kolorektálního karcinomu v roce 2009 výrazně nezlepšilo tuto neblahou situaci v ČR. Incidence karcinomu ani vysoké zastoupení pokročilých stadií u pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem se ani deset let po zavedení screeningového programu do praxe příliš nezměnilo. Relativní pětileté přežití pacientů s CRC se v letech 2013–2017 pohybovalo přibližně kolem 58 % (Ihnát, 2021).

U mužů je incidence i mortalita na CRC vyšší než u žen. Onemocnění nejčastěji postihuje jedince ve věku 55 až 75 let, věk je tedy prokázaným rizikovým faktorem. Státy střední Evropy vykazují celosvětově nejvyšší hodnoty incidence a mortality na CRC. Nejvyšší incidence byla v roce 2020 v Portugalsku, na Slovensku a v Lotyšsku. Mortalita je v rámci Evropy nejvyšší na Slovensku, v Irsku a Maďarsku. Podle dat Národního onkologického registru ČR je patrné, že v posledních dvou dekádách má incidence sklon spíše ke stagnaci, kdežto mortalita onemocnění lehce klesá (Ihnát, 2021).

Cílem této práce je představit dosažené pokroky v diagnostice a terapii kolorektálního karcinomu. Zvláště se zaměřuji na vývoj terapie zaměřené na ovlivnění signálních drah, které se podílí na vzniku a růstu karcinomu, a amplifikace nebo mutace genů, které kódují důležité regulační body v signálních cestách. V práci se soustředím na malé molekuly, biologika a imunoterapii.

3. Teoretická část

3.1 Patogeneze

Nádor vychází z buněk střevní sliznice, která se neustále obměňuje. Komplexní systém kontrol na molekulární úrovni udržuje v průběhu buněčného dělení homeostázu a integritu normální sliznice kolorekta. Porušení regulačních mechanismů a tím i rovnováhy mezi proliferací a apoptózou, vede k postupné změně fenotypu buněk, která má za následek vznik novotvaru (Klener, 2002).

Hanahan a Weinberg definovali základní charakteristiky maligních nádorů na buněčné, resp. molekulární úrovni, kterými jsou nezávislost na růstových faktorech, poškozená regulace buněčného cyklu, neomezený replikační potenciál, poškozené mechanismy apoptózy, indukce angiogeneze, invazivita a metastazování, deregulace buněčné energetiky, únik před imunitním systémem, genomová nestabilita a mutace, nádorový zánět. Získání prvních osmi znaků maligní buňky je podmíněno dvěma posledními znaky, které jsou označovány jako znaky umožňující nádor. Genomová nestabilita je nezbytná pro zvýšený vznik nádorových mutací, které vedou k rozvoji získaných znaků maligního nádoru. Nádorový zánět je ovlivňován imunitním systémem a může různými mechanismy podporovat progresi malignity (Ihnát, 2021).

Vznik zhoubného nádoru je obecně způsoben trvalou poruchou genetického vybavení buňky. V průběhu transformace epitelové buňky kolorekta na buňku maligní dochází k postupnému hromadění genetických změn v genomu buňky, jedná se tak o několikastupňový proces. Poruchy v genetickém kódu mohou být částečně podmíněny dědičně, většina defektů pak vzniká postupně působením kancerogenních faktorů během života. Kancerogeneze je proces, kde hrají podstatnou roli změny na úrovni DNA, které kódují dvě skupiny genů – onkogeny a tumor supresorové geny. Onkogeny jsou mutací aktivované geny, které vedou ke zvýšení hladiny proteinového produktu onkogenu (tzv. onkoproteinu) nebo ke zvýšení aktivity tohoto proteinu. Tumor supresorové geny jsou definovány jako geny, které prostřednictvím svého proteinového produktu brání vzniku nebo rozvoji nádoru a jejichž inaktivace přispívá ke vzniku nádoru (Ihnát, 2021).

Karcinom se vyvíjí z epitelové buňky během delšího časového období, které trvá většinou 7-10 let. Většina kolorektálních karcinomů prochází během vzniku těmito fázemi: „adenom s nízkým stupněm dysplazie – adenom s vysokým stupněm dysplazie – karcinom“ (Ihnát, 2021). Za premaligní léze lze považovat adenomy nebo také ploché pilovité léze, tzv. serrated polypy. Endoskopická resekce adenomových polypů vede k redukci incidence CRC (Petruželka a kol., 2018). V roce 1988 vytvořil Bert Vogelstein model vzniku karcinomu založený na akumulaci sekvenčních mutací v onkogenech a tumor supresorových genech. Podle tohoto modelu již sedm genových defektů (delece obou alel tumor supresorových genů APC, DCC, p53 a mutace jedné alely onkogenu RAS) vede k maligní přeměně slizničních buněk kolorekta. Množství genů účastnících se procesu kancerogeneze je však bezpochyby mnohem větší (Ihnát, 2021).

Významný faktor regulující apoptózu je protein APC lokalizovaný v bazální membráně buněk sliznice tlustého střeva. V případě alterace genu APC a následné dysfunkce tohoto proteinu dojde k selhání apoptózy. Buňky tak mohou dále přežívat a proliferovat bez dosažení terminálně diferencovaného stavu. Na mutaci genu APC navazují další defekty genu DCC a p53. S APC proteinem interaguje mnoho regulačních proteinů se vztahem k adhezi buněk, jako jsou β -catenin, γ -catenin, axin, conductin, EB 1, Hdlg a mikrotubulární proteiny (Klener, 2002).

3.1.1 Dědičnost CRC

Na procesu kancerogeneze se spolupodílí množství rizikových faktorů, a to jak endogenních (mutace v genomu buňky), tak exogenních (nezdravý životní styl). Obecně se udává, že přibližně 80–90 % karcinomů kolorekta je sporadických, teda takových, které vznikají u pacientů bez dědičné (hereditární) zátěže. U hereditární formy karcinomu mají vrozené mutace v genomu buňky rozhodující vliv na vznik malignity. Vloha, která je předávána v rodičovských genech, znamená pro daného jedince výrazně zvýšenou predispozici pro vznik karcinomu kolorekta (Ihnát, 2021).

3.1.1.1 Lynchův syndrom

Lynchův syndrom je klinicky nejvýznamnější formou a je diagnostikován u 3–6 % pacientů s kolorektálním karcinomem. Příčinou jeho vzniku je vrozená mutace v DNA mismatch repair (MMR) genech, které řídí detekci a opravu chyb vznikajících při replikaci DNA v průběhu buněčného cyklu. Onemocnění je autozomálně dominantně dědičné. V důsledku mutace MMR genů se zvyšuje výskyt plošných (nepolypózních) adenomů kolorekta. Také se výrazně zkracuje doba, za kterou dojde k proměně adenomů v karcinom. Pacienti postižení touto mutací mají odhadované celoživotní kumulativní riziko vzniku karcinomu kolorekta na 70–80 %. Karcinom kolorekta je u nich často diagnostikován ještě před 50. rokem života. Mutace MMR genů se projevuje jako tzv. mikrosatelitová nestabilita (MSI), kterou je možné imunohistologicky detekovat až u 90 % pacientů s tímto syndromem. Pacienti, u kterých byl prokázán Lynchův syndrom, by měli být trvale a důkladně dispenzarizováni (Ihnát, 2021).

3.1.1.2 Familiární adenomatózní polypóza

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je způsobená mutací tumor supresorového genu APC (adenomatous polyposis coli). Onemocnění je autozomálně dominantně dědičné. Pro pacienty postižené tímto onemocněním je již kolem puberty typický vznik mnohočetných adenomových polypů kolorekta. To vede až k téměř 100% riziku vzniku karcinomu u postižených jedinců, a to již po 20. roce života. U třetiny pacientů s FAP se vyskytují také extrakolické znaky – polypy žaludku, karcinom pankreatu, hepatoblastom, osteomy nebo epidermoidní cysty. Metodou volby u potvrzené FAP je totální proktokolektomie s následnou

ileo-pouch-anální anastomózou. Dispenzarizace po zákroku by se měla zaměřovat na brzký záchyt přidružených malignit (Ihnát, 2021).

3.1.1.3 Turcottův syndrom a Gardnerův syndrom

K vzácným variantám FAP patří Turcottův a Gardnerův syndrom. U pacientů s Turcottovým syndromem se mimo polypů kolorekta objevují také maligní nádory mozku. Gardnerův syndrom spojuje FAP s desmoidními tumory a osteomy (Ihnát, 2021).

3.1.1.4 Peutz-Jeghersův syndrom

Příčinou Peutz-Jeghersova syndromu, který je autozomálně dominantně dědičný, je vrozená mutace STK11 (serin/threonin-protein kinase 11). Tento syndrom je charakterizován mnohočetnými polypy žaludku, tenkého a tlustého střeva. Tyto polypy mohou dorůst značných rozměrů, a to i více než 5 cm. Pro tento syndrom jsou charakteristické tečkovité melaninové pigmentace na víčkách, rtech, nosních křídlech a na bukální sliznici. Syndrom je spojen s 50–70 % celoživotním rizikem vzniku malignit v gastrointestinálním traktu. Nejčastějším klinickým projevem jsou recidivující poruchy pasáže nebo anemizací vznikající na podkladě chronických krevních ztrát. Polypektomie je u tohoto syndromu preferována před resekcí střeva (Ihnát, 2021).

3.1.1.5 MUTYH asociovaná polypóza

MUTYH asociovaná polypóza je recesivně dědičné onemocnění, které vzniká na podkladě bíalelické mutace v genu MYH. Pro syndrom je typický nálezný mnohočetných adenomatózních polypů a je u něj výrazně zvýšené riziko vzniku kolorektálního karcinomu už po 40. roce života pacienta (Ihnát, 2021).

3.1.2 Rizikové a protektivní faktory u sporadického CRC

Kolorektální karcinomy jsou převážně sporadické, vznikají tedy u osob bez predisponujícího onemocnění nebo dědičné zátěže. Zásadní roli při vzniku sporadických karcinomů hrají exogenní rizikové faktory. Celosvětová incidence karcinomu kolorekta má velmi výrazné rozdíly, které jsou dány rozmanitostí vlivů vnějšího prostředí, nejdůležitější jsou odlišnosti ve výživě mezi průmyslově vyspělými a rozvojovými zeměmi (Ihnát, 2021).

Rizikové faktory přispívající ke vzniku CRC můžeme nazvat pojmem „nezdravý životní styl“. Patří mezi ně hlavně nedostatek pohybu, kouření, obezita, zvýšená konzumace červeného masa, alkoholu, živočišných tuků a nízký příjem vlákniny (Ihnát, 2021).

Dieta bohatá na množství vlákniny je naopak pokládána za jeden z nejdůležitějších protektivních faktorů. Vláknina urychluje čas průchodu potravy trávicí trubici, čímž značně zkracuje možnou dobu působení kancerogenů obsažených ve stravě na sliznici kolon. Z fermentovatelné vlákniny navíc mohou vznikat, díky metabolizaci střevními bakteriemi, mastné kyseliny s krátkým

řetězcem, které působí proti rozvoji karcinogeneze. Protektivní charakter má strava bohatá na zeleninu mimo jiné z důvodu přítomnosti dalších látek, které mají antikarcinogenní vlastnosti, jako jsou karoteny, foláty, flavonoidy atd (Ihnát, 2021).

Se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu je spojena častá konzumace „červeného“ masa, živočišných tuků, vysoce kalorická strava a velké množství kuchyňské soli. Důležitý je i způsob přípravy potravy. Například při grilování masa vznikají heterocyklické aminy a další karcinogenní látky, které působí genotoxicky na slizniční buňky střeva (Ihnát, 2021).

Riziko vzniku sporadického kolorektálního karcinomu zvyšuje obezita až dvojnásobně. Studie prokázaly, že vyšší riziko vzniku karcinomu mají pacienti s metabolickým syndromem, hyperlipoproteinémií, poruchou glukózové tolerance nebo DM 2. typu (Ihnát, 2021).

Vyšší fyzická aktivita v zaměstnání, domácnosti či při sportu má protektivní účinek. Chemoprotektivně mohou působit různé látky, zmiňován je zejména chemoprotektivní účinek vápníku, NSAID a kyseliny listové na vznik karcinomu kolorekta. Tyto látky pravděpodobně inhibují některý z kroků v procesu karcinogeneze (Ihnát, 2021).

Významným rizikovým faktorem pro vznik kolorektálního karcinomu je chronický střevní zánět. Riziko jeho vzniku roste s délkou trvání nemoci, jejím rozsahem i aktivitou zánětu. U pacientů s ulcerózní kolitidou je vzniklý karcinom často mnohočetný, méně diferencovaný a ne-polypoidní. Riziko vzniku kolorektálního karcinomu se odhaduje na 2 % po 10 letech trvání nemoci, 10 % po 20 letech a 20 % po 25 letech nemoci. Pacienti s Crohnovou nemocí mají též zvýšené riziko vzniku karcinomu kolorekta i tenkého střeva, riziko je u nich však nižší než u pacientů s UC, pořád je ale 3,5-7x vyšší ve srovnání s pacienty bez predisponujícího onemocnění (Ihnát, 2021).

3.1.3 Cesty karcinogeneze

Kolorektální karcinom je heterogenní onemocnění a v současné době jsou u něho popsány 3 základní cesty karcinogeneze na molekulární úrovni. Chromosomální instabilita se vyskytuje u zhruba 85 % nádorů a je podstatným rysem CRC (Petruželka a kol., 2018).

3.1.3.1 Klasická cesta karcinogeneze

V klasické cestě karcinogeneze dochází k aktivační mutaci onkogenu, která souvisí se ztrátou funkce některých onkosupresorových genů. Prvním krokem této cesty je inaktivace genu APC (gen adematózní polypózy tlustého střeva), což vede k neschopnosti APC řídit degradaci β -catenin v cytoplasmě, tudíž dochází k jeho akumulaci a translokaci do jádra, kde dále pozměňuje program genové transkripce. Dalším krokem je aktivace genu KRAS, který je uzamčen v aktivním stavu, a tím dochází k nadměrné aktivaci signalizační dráhy řídící buněčnou proliferaci. KRAS

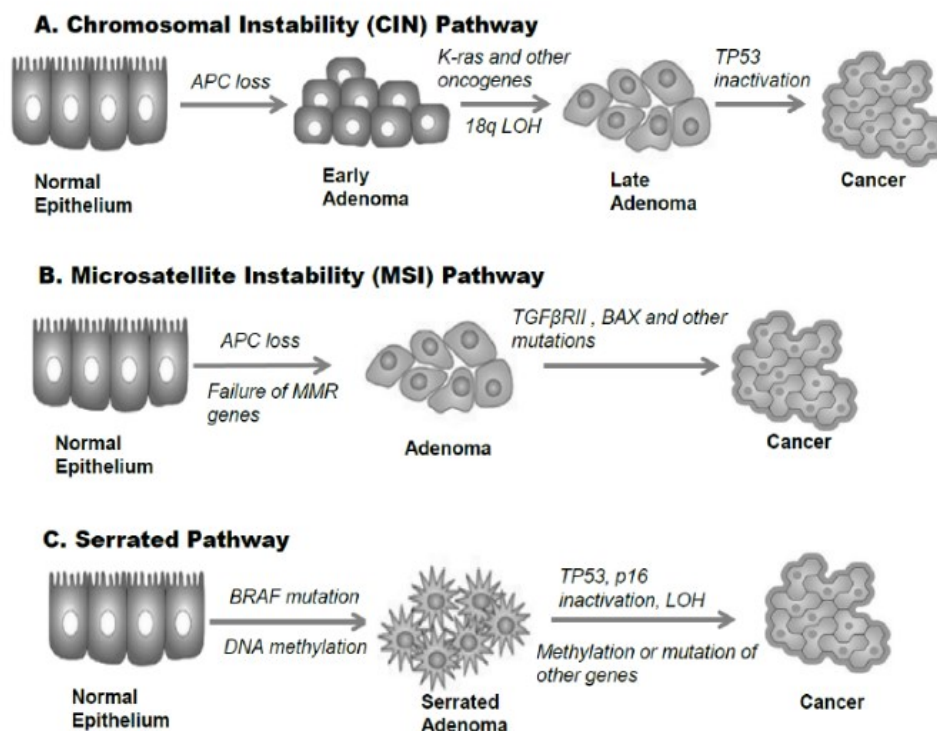
také předává signály dráze PI3K, což vede až k potlačení apoptózy. Dalším krokem je inaktivace SMAD4, čímž dochází ke ztrátě jeho inhibičních signálů a je umožněn větší autonomní růst nádorových buněk. Následuje inaktivace tumor supresorového genu TP53, který má vliv hlavně na aktivitu genů regulujících buněčný cyklus (Petruželka a kol., 2018).

3.1.3.2 Cesta karcinogeneze s mikrosatelitovou instabilitou

Další je cesta karcinogeneze s mikrosatelitovou instabilitou (MSI), která se vyskytuje přibližně u 15 % pacientů s CRC. Mikrosatelity jsou krátké repetitivní sekvence, které se vyskytují v řadě nekódujících oblastí genomu. U pacientů, kteří mají poruchu tzv. mismatch reparačních (MMR) genů dochází při replikaci DNA ke zvýšené heterogenitě těchto mikrosatelitových oblastí. MMR systém je soubor proteinů, které se uplatňují při rozpoznávání a opravách poruch párování bazí, především v mikrosatelitních sekvencích, jelikož ty jsou na rozeznání kontrolním mechanismem polymerázy DNA více náročné. V případě korekce replikace mikrosatelitových oblastí je heretodimer rozpoznávající chybu složený z MSH2-MSH3 a opravný heterodimer se skládá z komplexu MLH1-PMS1. Ztráta funkce i jen jednoho z MSH2 a MLH1 vede k utlumení MMR aktivity. Defektní MMR systém pak umožňuje vznik mutací ve sto až tisícinásobně vyšší frekvenci. Jedná se hlavně o změny v repetitivních kódujících sekvencích genů, které jsou spojené s apoptózou nebo se účastní karcinogeneze (Petruželka a kol., 2018).

3.1.3.3 Cesta karcinogeneze na podkladě hypermetylace promotorů

Třetí cesta karcinogeneze je založená na podkladě hypermetylace promotorů. Tato cesta je někdy označována jako „serrated pathway“. Hypermetylace cytosinu v tzv. CpG ostrůvcích (tedy akumulované C-fofát-G dinukleotidy vyskytující se asi v 60 % genů) regulačních oblastí genů vede většinou k inaktivaci genu, který tím ztrácí svoji funkci, což přispívá ke vzniku mutací. Pokud je narušena funkce proteinu MLH1 u SSA (sesilní serrated adenom), může se vyvinout mikrosatelitová instabilita, která je spojená s nahromaděním dalších genových alterací (Petruželka a kol., 2018).



Obr. 1: *Cesty karcinogeneze*. První část znázorňuje klasickou cestu karcinogeneze, kdy nejprve dochází k inaktivaci genu APC, poté k aktivaci genu KRAS, který se uzamyká v aktivním stavu a nadměrně aktivuje signální dráhy, a nakonec k inhibici tumor supresorového genu TP53. Druhá část představuje cestu karcinogeneze s mikrosatelitovou instabilitou, kde dochází k defektu MMR genů, které jsou zodpovědné za opravu poruch párování bází, takže jejich defekt vede k mnohonásobně vyšší frekvenci mutací, které přispívají ke vzniku karcinomu. Poslední část znázorňuje cestu karcinogeneze na podkladě hypermetylace promotorů, při ní dochází k hypermetylacii cytosinu v regulačních oblastech genů, což vede k jejich inaktivaci a přispívá ke vzniku mutací, které mohou způsobit vznik karcinomu (převzato z Mundade et al., 2014).

3.2 Klinický obraz

Symptomy jsou spojeny hlavně s většími a pokročilejšími nádory. V časných stádiích jsou pacienti s kolorektálním karcinomem často bez příznaků. Pozornost je třeba věnovat každé dlouhodobější změně charakteru stolice. Typickým příznakem je příměs krve ve stolici, kterou pacienti často bagatelizují a přičítají hemoroidům (Tomášek, 2019).

Klinické příznaky se liší v závislosti na konkrétní lokalizaci nádoru. Nádory pravého tračníku jsou často po delší dobu asymptomatické a pacienti přicházejí z důvodu anémie, hubnutí, nevolnosti nebo bolesti břicha. Nádory v oblasti colon descendens a v sigmatu se častěji projeví poruchou pasáže, protože tračník je zde výrazně užší a střevní obsah hutnější. Může se objevit obstrukce nezřídka následovaná průjmy. Časté jsou kolikové bolesti břicha. U nádorů rekta, zejména v jeho ampulární části, porucha pasáže nehrozí. Převažuje zde tzv. rektální syndrom, který se projevuje tenezmy s následnou defekací krvavého hlenu nebo se zjevnou enteroragií (Klener, 2002).

Mikroskopická enteroragie je přítomna u většiny kolorektálních karcinomů, což je využíváno jako základ screeningových metod. V počátečním stádiu se většinou CRC projevuje nespecifickými obtížemi jako je nadýmání, střídání zácpy a průjmu. U pokročilého nádoru může dojít kvůli prorůstání nádoru k perforaci střeva s následnou difúzní peritonitidou. Cirkumskriptní peritonitida se subfebriliemi a hmatným infiltrátem se vyvíjí při postupném prorůstání nádoru, kdy se postižená oblast střeva ohraničuje. Další komplikací může být rozvinutý ileus (neprůchodnost střev). Mohou také vzniknout rektovaginální nebo rektovezikální píštěle. Komplikací je i obstrukce močovodu naléhajícím nádorem (Klener, 2002).

3.3 Screening

Kolorektálnímu karcinomu je možné předem zabránit pomocí metod primární a sekundární prevence. Primární prevence zahrnuje hlavně eliminaci nepříznivých, exogenních faktorů, kterými jsou především nevhodná strava s vysokým obsahem živočišných tuků a červeného masa, potraviny upravované smažením, grilováním nebo pečením, zvýšená konzumace alkoholu, kouření, nedostatek pohybu a obezita. Hlavním záměrem primární prevence je vhodná úprava jídelníčku a životosprávy (Petruželka a kol., 2018).

Sekundární prevence zahrnuje screening a dispenzarizaci, tedy dlouhodobé sledování vysoce rizikových skupin populace. V České republice se screening zaměřuje na asymptomatické jedince ve věku nad 50 let s negativní rodinnou nebo osobní anamnézou CRC, bez chronických zánětlivých střevních onemocnění a bez dědičných polypózních syndromů. Screening si klade jako svůj hlavní cíl zvýšit četnost záchytu tzv. pokročilého adenomu a současně navýšit podíl časných stádií CRC na úkor těch pokročilých. S ohledem na dlouhý časový vývoj sporadického karcinomu z adenomových lézí je screening CRC nejlepším prostředkem k ovlivnění incidence a mortality (Petruželka a kol., 2018).

Screeningové programy dělíme na jednoetapové a dvouetapové. Jednoetapové spočívají v provádění samotné kolonoskopie, flexibilní sigmoideoskopie nebo CT kolonografie. U dvouetapových programů se nejprve využívá testů na okultní krvácení do stolice. Kolonoskopie se provádí až v případě positivity tohoto testu (Petruželka a kol., 2018).

Testy na okultní krvácení do stolice jsou neinvazivním vyšetřením, které je schopné odhalit mikroskopické ztráty krve do stolice. Aby mohla být včas zjištěna kolorektální neoplazie, je třeba testy v pravidelném intervalu opakovat. Dnes se využívají imunochemické testy na okultní krvácení, které jsou založené na využití protilátek, které se cíleně vážou na globulinovou složku hemoglobinu (Petruželka a kol., 2018).

Kolonoskopie představuje „zlatý standard“ screeningu, přestože prozatím neexistuje randomizovaná studie, která by jasně dokazovala snížení mortality na CRC díky této metodě (Petruželka a kol., 2018).

Alternativní metody (CT kolonografie, kolonická kapsle, molekulární testování) se pro nedostatečný průkaz účinnosti a finanční náročnost nestaly běžnou součástí screeningových programů (Petruželka a kol., 2018).

Vliv screeningu v ČR můžeme pozorovat na proměnách hodnot incidence a mortality v průběhu let. Od zahájení organizovaného screeningového programu v roce 2000 došlo do roku 2015 k poklesu incidence o 18,4 % a k poklesu mortality o 32,4 % (Petruželka a kol., 2018).

3.4 Diagnostika

Pečlivá anamnéza má u kolorektálního karcinomu mimořádný význam. Možnou hereditární formu karcinomu nelze vyloučit, pokud došlo k výskytu kolorektálního karcinomu u příbuzného I. stupně. Jinak se na prvním místě provádí důkladná palpace břicha a vyšetření per rectum. Velká část nádorů je dostupná digitálním vyšetřením, které přinese nenahraditelnou počáteční informaci o nádoru. Diagnostické metody se podílí stejně tak na stanovení diagnózy, jako na stagingu. Mají klíčový význam pro stanovení správné terapie (Petruželka a kol., 2018).

Z laboratorních vyšetření je nutné stanovení nádorových markerů (CEA, CA 19-9, TAG-72), čímž získáme výchozí hodnoty a na základě jejich změn pak můžeme monitorovat efektivitu léčby a průběh onemocnění. Často se v laboratorních nálezech objevuje anémie, abnormální hodnoty jaterních enzymů, zejména vzestup alkalické fosfatázy, vyšší koncentrace α -globulinů (Klener, 2002).

3.4.1 Irigografie

Kolorektální karcinom může odhalit irigografie, provedená dvojkontrastní metodou, kdy se do vyprázdněného střeva plní baryová suspenze a následně se střevo insufluje vzduchem. Vzduch rozepíná lumen střeva a baryová kontrastní látka ulpívá na sliznici. Důležité je důsledné vyprázdnění střeva podobně jako před kolonoskopií. Výhodou vyšetření je, že je možné zobrazit jak malé

polypoidní léze, tak pokročilé stenotizující karcinomy a určit jejich přesnou polohu. Nevýhodou je nemožnost odběru biopsie a také radiační zátěž. Význam irigografie v poslední době klesá (Petruželka a kol., 2018).

3.4.2 Transabdominální ultrasonografie

Transabdominální ultrasonografie se využívá k vyloučení jaterních metastáz pro dobrou dostupnost a absenci ionizujícího záření. Pokud nález není jasný nebo je podezření na vzdálené metastázy, pak je indikováno CT vyšetření. Při vyšetření samotného kolon je ultrasonografie schopná zachytit až pokročilá stadia primárních nádorů, které zasahují větší část stěny střeva nebo prorůstají do okolí. Nevýhodou může být obezita pacienta, která může zhoršovat kvalitu obrazu, nebo potřeba zkušeného vyšetřujícího lékaře (Petruželka a kol., 2018).

3.4.3 Transrektální ultrasonografie

Transrektální ultrazvuk je důležitý pro zjišťování rozsahu karcinomu rekta. Dokáže rozlišit míru invaze do jednotlivých vrstev stěny střeva a okolí. K vyšetření se používají rotační sondy a jednorázové balonkové předsádky. Ty minimalizují vrstvu vzduchu v lumen rekta a umožňují zobrazení jeho stěny. Před vyšetřením je důležité vyprázdnit střevo klyzmatem. Výhodou je relativní rychlost, minimální invazivnost a nepřítomnost ionizujícího záření. Naopak nevýhodou je obtížnost vyšetření u větších polypoidních lézí a menší spolehlivost při hodnocení pokročilejších nádorů (Petruželka a kol., 2018).

3.4.4 Výpočetní tomografie (CT)

Výpočetní tomografie (CT) se využívá hlavně při pátrání po metastatickém postižení u pacientů s kolorektálním karcinomem a při jejich dispenzarizaci. V mnoha zemích se využívá spíše při nejasných nálezech předchozích vyšetření nebo jako nadstandard. V Česku je CT považováno za standard, což vede k jeho nadužívání, které je spojené se značnou radiační a ekonomickou zátěží. Podstatnou indikací k CT břicha jsou akutní stavy, kdy se jedná o vyšetření první volby. Vyšetření se provádí v multidetektorovém přístroji a pacient před ním musí vypít přibližně dva litry kontrastní látky. Výhodou vyšetření je dobré rozlišení a anatomická orientace, časová nenáročnost a dostupnost vyšetření i v případě akutních stavů. Nevýhodou je radiační zátěž a nutnost podání jodové kontrastní látky, která může způsobit alergické reakce (Petruželka a kol., 2018).

3.4.5 Virtuální kolonoskopie – CT kolonografie

CT kolonografie se využívá jako doplněk běžných screeningových metod, například pokud je endoskopie neúspěšná nebo nekompletní. Při dostatečné dilataci kolon lze dobře hodnotit polypoidní léze, nelze z nich však odebrat vzorek. Před vyšetřením je důležité co nejdůkladněji vyprázdnění střeva, pro lepší distenzi kolon je před vyšetřením per rectum insuflován CO₂. Podává se kontrastní látka pro značení zbytků stravy. Při dobré distenzi je možné vyšetřit celé kolon, případnou lézi je možné vidět z různých úhlů díky 3D rekonstrukci. Nevýhodou vyšetření je nemožnost odběru vzorku k histologickému vyšetření a radiační zátěž (Petruželka a kol., 2018).

3.4.6 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) rekta má význam v primárním T-stagingu tumorů rekta. MR pánve dokáže dobře posoudit šíření tumoru do okolí a prorůstání fascií. Pro výborný tkáňový kontrast dokáže metoda dobře rozlišit normální tkáň od patologicky změněné, správné stanovení rozsahu tumoru pomáhá nastavit co nejvhodnější terapii. Předchozí příprava pacienta není nutná, podle recentních studií není podání paramagnetické kontrastní látky nutné. Výhodou MR je vynikající tkáňový kontrast, neinvazivnost a nepřítomnost ionizujícího záření. Nevýhodou zůstává horší dostupnost přístrojů, časová náročnost a cena vyšetření (Petruželka a kol., 2018).

MR jater se provádí u pacientů, kteří nemohou podstoupit CT vyšetření, nebo u kterých byl výsledek CT vyšetření nejasný. Díky němu je možné zhodnotit ložiskové léze jater a potvrdit nebo vyloučit metastatický proces. Zvláštní příprava pacienta před vyšetřením není potřeba. Výhodou je možnost podání hepatospecifické kontrastní látky. MR má vysokou specificitu a senzitivitu, vyšší než u CT. Nevýhodou zůstává horší dostupnost přístrojů, časová náročnost a cena vyšetření (Petruželka a kol., 2018).

3.4.7 Kolonoskopie

Klíčovou diagnostickou metodou je kolonoskopické vyšetření po důkladném vyprázdnění střeva. Jeho výhodou je zejména možnost odebrání bioptického vzorku k histologickému potvrzení nádoru a také provedení případné terapeutické intervence. Je vhodné prohlédnout celé colon, protože jsou velmi časté vícečetné nádory. U větších nádorových infiltrátů je vhodné také provést vyšetření k vyloučení jaterních metastáz. Před vyšetřením je potřeba řádná příprava pacienta, tedy co nejdůkladnější vyprázdnění střeva (Klener, 2002).

3.4.8 Hybridní metody – PET/CT a PET/MR

K diagnostice lze využít také hybridní metody – PET/CT a PET/MR. Pozitronová emisní tomografie (PET) patří k metodám nukleární medicíny, která využívá zvýšené vychytávání glukózy s navázaným radiofarmakem nádorovými buňkami, protože jsou většinou metabolicky více aktivní. Proto se při vyšetření právě místa s nádorovými buňkami zvýrazní. PET poskytuje informaci o regionální funkci, zatímco CT nebo MR dodává anatomickou informaci. Jejich kombinace tak tvoří efektivní prostředek k hodnocení a stagingu kolorektálního karcinomu (Petruželka a kol., 2018).

Vyšetření PET má za hlavní úkol především detekci vzdálených metastáz, ale zobrazuje i primární tumor a patologické uzliny. Využívá se také v rámci hodnocení účinku léčby, při restagingu a při dispenzarizaci (Petruželka a kol., 2018).

Je důležité, aby pacient den před vyšetřením nedělal žádné tělesně namáhavé činnosti, které by pak mohli ovlivnit nebo zkreslit výsledky vyšetření. Také je nutné před vyšetřením alespoň 6 hodin nejíst a nepít slazené nápoje,

protože by mohlo být ovlivněno vychytávání radiofarmaka obsahujícího glukózu (Petruželka a kol., 2018).

Nejčastěji používaným radiofarmakem je 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza (FDG) s poločasem rozpadu asi 110 minut (Petruželka a kol., 2018).

Výhodou kombinace PET s CT nebo MR je zvýšení senzitivity, specifity a celkové spolehlivosti hodnocení i zlepšení stagingu tumoru. Dostupná data ze studií však zatím neprokázala přínos vyšetření v primární diagnostice CRC. Nevýhodou zůstává nedostupnost přístrojů, nutnost aplikace kontrastních látek a radiační zátěž z radiofarmaka. Nevýhodou je také možnost, že bude glukóza vychytávána v oblastech se zánětem, které jsou také více metabolicky aktivní. To může vést k falešně pozitivnímu výsledku vyšetření (Petruželka a kol., 2018).

3.4.9 Biopsie

Biopsie je diagnostickým intervenčním výkonem. Obvykle se provádí pod kontrolou CT, a to u ložisek jater, jejichž charakter je nejasný nebo je nejasný jejich primární nádor. Výhodou je odběr kvalitního vzorku miniinvazivně, bez nutnosti jakékoliv operace. Nevýhodou je potřeba aplikace jodové kontrastní látky a radiační zátěž (Petruželka a kol., 2018).

3.4.10 Staging

Staging má za úkol určit rozsah tumoru a tím možnosti další terapie. U CRC se běžně používá TMN klasifikace, která byla vyvinuta za pomoci American Joint Committee on Cancer (AJCC) a Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (Petruželka a kol., 2018).

TNM klasifikace nádorů kolon a rekta slouží k anatomickému popisu rozsahu nemoci a je založena na hodnocení tří složek: T – rozsah primárního tumoru, N – ne/přítomnost a rozsah metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, M – ne/přítomnost vzdálených metastáz. Za každým písmenem následuje číslo, které hodnotí stupeň postižení. Po stanovení kategorií T, N a M je možné CRC zařadit do klinických stadií (I-IV). Klinická stadia pomáhají určit prognózu pacienta a využívají se také k nalezení nejvhodnější léčby pro konkrétního pacienta. Rozdělení do stadií je navrženo tak, aby jednotlivé skupiny měly přibližně stejnou prognózu, co se délky přežití týče (Petruželka a kol., 2018).

Tab. 1: *TNM klasifikace karcinomu kolon (převzato z Petruželka a kol., 2018)*

Stadium	Rozsah postižení
TX	Nádor nemůže být vyloučen
T0	Žádný primární nádor
Tis	Karcinom in situ, invaze do lamina propria mucosae
T1	Invaze do submukózy
T2	Invaze do muscularis propria
T3	Invaze do subserózy či perikolického prostoru
T4a	Nádor prorůstá na viscerální peritoneum
T4b	Nádor přímo postihuje jiné orgány či struktury
NX	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
N0	Regionální uzliny bez metastáz
N1	Metastázy v 1-3 regionálních uzlinách
N1a	Metastáza v 1 regionální uzlině
N1b	Metastázy ve 2-3 regionálních uzlinách
N1c	Satelity nádoru v subseróze nebo perikolické/perirektální měkké tkáni bez metastáz do regionálních uzlin
N2	Metastázy ve 4 nebo více regionálních uzlinách
N2a	Metastázy ve 4-6 regionálních uzlinách
N2b	Metastázy v 7 nebo více regionálních uzlinách
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Bez vzdálených metastáz
M1a	Metastázy omezené na jeden orgán (játra, plíce, ovarium, neregionální lymfatické uzliny), bez peritoneálních metastáz
M1b	Metastázy ve více než jednom orgánu
M1c	Metastázy na peritoneu s postižením nebo bez postižení dalších orgánů

Tab. 2: *Klinická stadia kolorektálního karcinomu (převzato z Petruželka a kol., 2018)*

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4	N0	M0
Stadium III	Jakékoliv	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV	Jakékoliv	Jakékoliv	M1
Stadium IVA	Jakékoliv	Jakékoliv	M1a
Stadium IVB	Jakékoliv	Jakékoliv	M1b
Stadium IVC	Jakékoliv	Jakékoliv	M1c

3.5 Terapie

Terapie CRC se řídí lokalizací nádoru a jeho rozsahem, resp. stadiem onemocnění.

3.5.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je v současnosti ve většině případů jedinou léčbou, která dává pacientovi naději na uzdravení. V závislosti na tom, v jakém je CRC stadiu, dělíme chirurgickou léčbu na radikální a paliativní (Petruželka a kol., 2018).

Profylaktická chirurgie je indikována u prekancerózní stavů jako je FAP (familiární adenomatosní polypóza). Jakkoli jde o mutilující výkony, jsou považovány za nezbytné, protože adenomy obvykle malignizují (Klener, 2002).

Cílem chirurgické radikální léčby je v první řadě kompletní odstranění nádoru. Léčebné strategie při karcinomu tračníku a karcinomu konečníku jsou odlišné. U nádorů konečníku bez metastáz se vždy zvažuje zařazení neoadjuvantní léčby, ať už ozařování nebo chemoterapie. Naopak u nádorů tračníku bez metastáz se většinou přistupuje hned k chirurgické léčbě a neoadjuvantní léčba je indikována jen výjimečně. U metastazujících forem nádorů, pokud jsou asymptomatické, se operace většinou odkládá a dává se přednost systémové chemoterapii (Petruželka a kol., 2018).

Paliativní operace se provádí při nemožnosti kompletního odstranění nádoru a je indikována jen u pacientů s výraznými obtížemi, většinou krvácením z nádoru nebo poruchou pasáže. U ostatních pacientů je preferována paliativní chemoterapie (Petruželka a kol., 2018).

3.5.1.1 Operace tlustého střeva

Operace tračníku má přesně definovaný rozsah odstraněného tračníku i s jeho závěsy a lymfadenektomií podle lokalizace nádoru. Obecně platí, že minimální vzdálenost resekčního okraje od tumoru by měla u karcinomu tračníku být alespoň 5 cm (Petruželka a kol., 2018).

Pravostranná hemikolektomie se provádí u nádorů v oblasti slepého střeva, vzestupného tračníku a v proximální části jaterního ohbí pravého tračníku (Petruželka a kol., 2018).

Levostranná hemikolektomie je doporučena u nádorů sestupného tračníku a většinou i pro tumory esovité kličky, u kterých lze provést i resekci sigmatu menšího rozsahu (Petruželka a kol., 2018).

3.5.1.2 Operace konečníku

Operace konečníku je technicky náročný výkon, hlavně co se týče radikality provedení a co nejlepší kvality života operovaného. Konečník spoluodpovídá za velmi komplexní mechanismus udržení stolice a její kontrolované vyprazdňování. Operační zásah do anatomie konečníku může mít kvůli tomuto komplexnímu mechanismu dalekosáhlé funkční následky pro operovaného. Nejčastěji se provádí dva typy výkonů v závislosti na přesném umístění a velikosti nádoru (Petruželka a kol., 2018).

Nízká přední resekce zahrnuje odstranění konečníku s mezorektem (i s perirektálním tukem, uzlinami a obaly) při zachování svěračů (Petruželka a kol., 2018).

Abdominoperineální amputace rekta dle Milese znamená odstranění celého konečníku s mezorektem, řitním otvorem a svěrači, s následným založením definitivního vývodu terminální stomie (Petruželka a kol., 2018).

3.5.1.3 Anastomózy

Na resekční fázi chirurgického zákroku navazuje fáze rekonstituční, při které se obnovuje kontinuita trávicí trubice a dobrý funkční stav trávicího traktu s kvalitní pasáží. Anastomózu je možné provést buď ručním sešitím, nebo mechanicky s použitím nástroje – stapleru. Alternativou může být provedení resekčního výkonu bez napojení, tedy s trvalou stomií (Petruželka a kol., 2018).

3.5.2 Radioterapie

Přestože za nejúčinnější léčebnou metodu je u CRC považován chirurgický výkon, radioterapie má své místo v multimodální onkologické léčbě

společně se systémovou protinádorovou léčbou (Petruželka a kol., 2018). Radioterapie nachází v praxi uplatnění výhradně u nádorů konečníku (hlavně u stadií II a III), a to zejména ve formě předoperační radioterapie (Klener, 2002).

Zařazení radioterapie do léčby karcinomu rekta je historicky odůvodněno uvědoměním, že je zde mnohem vyšší riziko lokálních recidiv oproti nádorům v ostatních částech tlustého střeva. Praktickou výhodou pro radioterapii je fixace rekta v pánvi, protože se tím razantně snižuje pravděpodobnost ozáření rizikových orgánů, zejména kliček tenkého střeva (Petruželka a kol., 2018).

Přínos předoperační radioterapie byl v randomizovaných studiích opakovaně prokázán. Má tedy vliv jak na redukci lokálních recidiv v pánvi, tak na dlouhodobé přežití. Pooperační radioterapie se doporučuje u nádorů prorůstajících stěnou, při nejistotě o radikalitě operačního výkonu a při kontaminaci operačního pole nádorovými buňkami. Paliativní radioterapie u inoperabilních nádorů se dnes nepoužívá kvůli obavám z perforace střeva a radiační enteritidy tenkých kliček (Klener, 2002).

3.5.3 Chemoterapie

Chemoterapie zastává důležitou roli v komplexní léčbě především jako adjuvantní chemoterapie, která se stala součástí léčebného standardu a je nabízena početné skupině pacientů s onemocněním ve stadiu II a III (Klener, 2002).

Progrese nádoru probíhá skrze vzdálené nerozpoznané metastázy. Riziko vzniku metastáz je vyšší, pokud tumor penetruje celou stěnou tlustého střeva (stadium IIb), prorůstá do jiného orgánu (stadium IIc) anebo postihuje regionální uzliny (stadium III), proto je v těchto situacích doporučena adjuvantní léčba, aby se zabránilo dalšímu šíření nádoru (Petruželka a kol., 2018).

Kvalita chirurgického zákroku, jeho radikalita a počet odebraných a vyšetřených uzlin je přímo úměrný přežití pacienta. Studie dokazují, že čtyřletého přežití dosáhlo pouze 59 % pacientů, u kterých bylo vyšetřeno maximálně 10 uzlin, zatímco pacienti s 20 a více vyšetřenými uzlinami dosáhli čtyřletého přežití v 79 % případů (Petruželka a kol., 2018).

Základem cytostatické léčby je 5-fluorouracil potencovaný leukovorinem. Studie prokázaly, že adjuvantní léčba kombinací FUFA (5-FU + leukovorin) má přínos pro pacienty s onemocněním ve stadiu III, kde bylo potvrzeno 10% absolutní zlepšení celkového přežití oproti pacientům, kteří podstoupili pouze chirurgickou léčbu. Prospěch pro pacienty ve stadiu II prokázán nebyl (Petruželka a kol., 2018).

Přidání oxaliplatiny jako nové molekuly do kombinace s FUFA vedlo ke vzniku nové kombinace FOLFOX, u které studie prokázala 18% redukci rizika relapsu onemocnění. Zařazení oxaliplatiny do terapie sice vedlo ke zvýšení účinnosti léčby, na druhou stranu se ale zvýšil výskyt nežádoucích účinků, hlavně hematotoxicity, nauzey, zvracení, průjmu a periferní neuropatie. Výskyt

posledního jmenovaného ovlivňuje dávku a počet podání cyklů. FOLFOX se stal součástí standardní léčby u pacientů s onemocněním ve stadiu III, případně u vybraných rizikových pacientů ve stadiu IIb. Vedle kombinace s 5-FU se jako účinná ukazuje i kombinace oxaliplatinu s kapecitabinem (Petruželka a kol., 2018).

Irinotekan nedosáhl ve čtyřech randomizovaných studiích lepšího účinku při adjuvantním podání než 5-FU. Naopak byl u něj pozorován vyšší výskyt toxicity, zejména neutropenie. I když u pacientů s metastatickým CRC byly výsledky léčby irinotekanem obdobné jako při podávání oxaliplatinu, nepodařilo se jednoznačně objasnit, proč v adjuvantní léčbě tyto účinky nemá (Petruželka a kol., 2018).

Po úspěšném začátku využívání biologické léčby anti-VEGF a anti-EGFR protilátkami u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem se očekávalo, že její zařazení do adjuvantní léčby také povede ke zvýšení účinnosti a lepším výsledkům. To se ale ve studiích, které porovnávali FOLFOX (5-fluorouracil + oxaliplatinu) s bevacizumabem, panitumumabem a cetuximabem nepotvrdilo. Současné poznatky o účinnosti biologické terapie v adjuvantní léčbě CRC nejsou příznivé a zatím byl tento druh léčby z adjuvance vyloučen (Petruželka a kol., 2018).

3.5.3.1 5-fluorouracil (5-FU)

5-fluorouracil je heterocyklická aromatická molekula, která se podobá molekule uracilu. Od té se odlišuje substituentem na C-5, kde byl vodík nahrazen fluorem. Tato podobnost s uracilem je důležitá, jinak by se 5-FU nemohl inkorporovat do molekul DNA a RNA (Bauer, 2022).

Cytotoxický účinek 5-FU je daný inhibicí enzymu thymidylát syntázy (TS). Ten umožňuje normální průběh replikace DNA nebo transkripce DNA do RNA tím, že katalyzuje fosforylaci thymidinu nebo deoxyuridinu na thymin nebo uracil. U 5-FU musí dojít k metabolické aktivaci pomocí thymidin fosforylázy/kinázy (TP/TK), která přeměňuje 5-FU na 5-fluorodeoxyuridin monofosfát (FdUMP). FdUMP inhibuje aktivitu TS tím, že s ním vytvoří stabilní komplex. Následkem toho dojde k zastavení syntézy deoxythymidin-monofosfátu (dTMP), který je důležitý pro replikaci DNA a reparaci jejího poškození, a dochází k zastavení buněčného cyklu. Na zastavení dělení buněk se můžou podílet i další metabolity 5-FU, jako je 5-fluorodeoxyuridin trifosfát nebo 5-fluorouridin trifosfát. 5-FU může být přeměněn také na neaktivní metabolit pomocí dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD). Pokud by byla aktivita DPD zvýšená, mohlo by to ovlivnit účinnost terapie 5-FU. Kapecitabin, jako perorální fluoropyrimidin, má stejný mechanismus účinku, jen musí být po vstřebání do organismu přeměněn na 5-FU (Bauer, 2022).

3.5.3.2 Oxaliplatina

Oxaliplatina je derivát platiny, kde je platina vázána v komplexu s oxalátovou skupinou a diaminocyklohexanem (DACH). Po vstupu oxaliplatiny do buňky dochází k interakci, při které jsou oxalátové skupiny nahrazeny přítomnými chloridovými ionty. Dochází ke vzniku dichlorid-PtDACH komplexu, který může být dále přeměněn na diaqua-PtDACH komplex. Oba zmiňované komplexy mohou vytvářet tzv. DNA adukty, které představují poškození DNA, které tak může být rozpoznáno a opraveno reparačními proteinovými systémy. Pokud to z důvodu poškození reparačních systémů není možné, dochází v místě DNA aduktů ke vzniku zlomů DNA, k inhibici její replikace a navození buněčné smrti (Bauer, 2022).

3.5.3.3 Irinotekan

Irinotekan je odvozený od rostlinného alkaloidu kamptotecinu. Uvnitř buňky dochází, pomocí enzymu karboxylesterázy, k hydrolyzaci irinotekanu na jeho aktivní metabolit SN-38. Mechanismus účinku spočívá v tvorbě komplexu zahrnujícího SN-38, topoizomerázu I (TOPO-I) a DNA. Tvorbou komplexu je utlumena aktivita TOPO-I, tudíž nemůže docházet k rozpletení dvoušroubovice DNA, inhibuje se replikace DNA a buněčný cyklus je zastaven (Bauer, 2022).

3.6 Metastazující kolorektální karcinom

Metastazující kolorektální karcinom (mCRC) se hodnotí jako IV. stadium. Ze všech nově diagnostikovaných CRC v ČR je přibližně 20 % pacientů diagnostikováno už s karcinomem ve IV. stadiu, kteří tedy již mají přítomné synchronní metastázy. Stadium IV můžeme podle TNM klasifikace dále rozdělit na tři skupiny, podle toho, jestli se nádor rozšířil do jedné oblasti, do více oblastí, nebo do celého peritonea. Nejčastějším orgánem zasaženým metastázami jsou játra, následovaná plícemi. Méně často jsou metastaticky postižené vzdálené lymfatické uzliny a peritoneum. Po stanovení diagnózy metastazujícího karcinomu se počet pacientů přežívajících v prvním roce pohybuje mezi 80-90 %, pak ovšem dochází k rychlému poklesu na zhruba 15 % přežívajících pacientů v roce pátém (Bauer, 2022).

3.6.1 Diagnostika mCRC

U všech pacientů s mCRC se v první řadě posuzuje aktuální zdravotní stav, následuje rozsah nádorového postižení, a nakonec se zváží dostupné možnosti léčby. I přes značné pokroky v komplexní léčebné péči nelze u většiny pacientů mCRC zcela vyléčit (Bauer, 2022).

Laboratorní vyšetření krve se využívá k zaznamenání výchozích hodnot krvetvorných, jaterních a ledvinných funkcí. Ty se poté posuzují s ohledem na plánovanou léčbu a také se sledují jejich změny v průběhu léčby (Bauer, 2022).

Nejdůležitějším diagnostickým vyšetřením jsou zobrazovací vyšetření, která umožňují zhodnotit celkový rozsah nádoru. Většinou se využívá výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance. Jejich pomocí je možné rozlišit, kolik oblastí je zasažených nádorem a jakých; dále zvážit, jestli je možná resekce metastáz; umožňuje i vyhodnotit, zda nádor odpovídá na podávanou léčbu nebo jestli nedochází k progresi nádorového postižení (Bauer, 2022).

Histopatologická a imunohistochemická vyšetření jsou kromě potvrzení diagnózy důležitá i z hlediska prokázání vybraných mutací, které slouží jako prognostické nebo prediktivní ukazatele (Bauer, 2022).

Tekutá biopsie označuje vyšetření a vyhodnocení biologických nádorových markerů, které byly izolovány z biologických tekutin pacienta. Toto vyšetření je schopné lépe zachytit dynamiku změn v průběhu vývoje a progresu nádoru nebo jeho heterogenitu. Výhodou tohoto vyšetření je minimální invazivnost a snadná opakovatelnost i reprodukovatelnost. Hlavní nevýhodou je, na druhou stranu, kontaminace nenádorovými buňkami (Bauer, 2022).

3.6.2 Chirurgická léčba mCRC

Z hlediska dlouhodobého přežití je zcela zásadní kompletní chirurgické odstranění nádorových metastáz. Až u dvou třetin pacientů je možné po předcházející systémové léčbě provést radikální resekci jaterních nebo plicních metastáz. Pokud se kompletní odstranění metastáz povede, významně se tím prodlouží celková doba přežití pacienta oproti těm, u kterých kompletní odstranění není možné (Bauer, 2022).

3.6.3 Systémová farmakoterapie u mCRC

Za posledních 20 let prošla systémová léčba mCRC výrazným vývojem, jehož výsledkem je značné snížení úmrtnosti a prodloužené přežívání pacientů. Účinná léčiva, které můžeme pro systémovou léčbu využít, zahrnují cytostatika, biologickou léčbu, nízkomolekulární inhibitory kináz a cílená imunoterapeutika. Hlavní roli při rozhodování o individuálně nejvhodnější terapii hrají molekulární charakteristiky nádoru (mutace RAS a BRAF genů), vysoká mikrosatelitní nestabilita (MSI-H) a defekt v systému opravy chybného párování (dMMR) (Bauer, 2022).

Standardní systémová léčba mCRC zahrnuje cytostatické dublety na bázi oxaliplatinu (FOLFOX/XELOX) a na bázi irinotekanu (FOLFIRI/XELIRI) nebo triplet FOLFOXIRI, který se skládá z 5-FU, oxaliplatinu a irinotekanu. Protinádorová účinnost léčby může být výrazně zvýšena přidáním biologické léčby, anti-EGFR protilátek nebo anti-VEGF/VEGFR protilátek (Bauer, 2022).

4. Pokroky v terapii kolorektálního karcinomu

Kolorektální karcinom je stále významnou příčinou morbidity a mortality po celém světě, proto je potřeba nacházet nové a účinnější látky, především k léčbě pokročilých stadií a inoperabilních karcinomů. Chirurgie samotná, nebo v kombinaci s chemoterapií zůstává primární léčebnou strategií kolorektálního karcinomu. Není však vždy schopná vymýtit všechny rakovinné buňky v důsledku rychlého vývoje lékové rezistence a recidivy rakoviny. Jedním z hlavních mechanismů lékové rezistence u CRC je nádorová heterogenita, která vedla k popsání molekulárních podtypů CRC. Během posledních dvou desetiletí došlo k významnému pokroku v našem chápání základních molekulárních drah zapojených do patogeneze CRC. Díky tomu došlo k významnému vývoji v terapii, což se odráží hlavně v integraci nových cílených terapií do klinické praxe. Cetuximab, monoklonální protilátka proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), a bevacizumab, monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF), patří mezi první cílené látky, které byly schváleny pro léčbu CRC. Od té doby bylo schváleno mnoho dalších cíleně specifických léků na CRC, avšak účinnost těchto látek je často omezena v důsledku mutací vedoucích k aktivaci kompenzačních drah, které činí cílenou terapii neúčinnou (DeStefanis et al., 2019; Leiphrakpam et al., 2024).

4.1 Signální dráha EGFR a její ovlivnění

Jedním z nejdůležitějších faktorů vedoucích ke vzniku a progresi kolorektálního karcinomu je nadměrná a nekontrolovaná signální aktivita EGFR receptoru. Navázáním extracelulárních aktivačních ligandů (EGF – epidermální růstový faktor, nebo TGF α – transformující růstový faktor alfa) na extracelulární doménu receptoru dochází k aktivaci EGFR signalizace, což má za následek vytvoření receptorového dimeru a autofosforylaci molekul tyrosinu v intracelulární doméně receptoru, která funguje jako receptorová tyrozinová kináza (RTK). Aktivace RTK je nezbytná pro spuštění intracelulární signální dráhy EGFR, zejména dráhy RAS-RAF-MEK-ERK a také PI3K-AKT-mTOR. Výsledkem je aktivace procesů souvisejících se stimulací přežití, buněčné proliferace, angiogeneze a progresu buněčného cyklu. Protilátky proti EGFR působí jako kompetitivní antagonisté a mají větší afinitu k navázání na extracelulární doménu EGFR, než jakou mají přirozené aktivační ligandy. Protilátky proti EGFR tak mohou přirozený aktivační ligand vytěsnit z vazby na receptor nebo mu úplně zabránit v navázání na receptor tím, že mu obsadí vazebné místo. Tím se zablokuje signální aktivita EGFR, protože nemůže dojít k vytvoření aktivního receptorového dimeru. Kromě zastavení proliferace EGFR exprimujících nádorových buněk a zvýšení jejich odumírání, navázání protilátky na EGFR receptor stimuluje jeho internalizaci. Receptor je uvnitř buňky degradován, zatímco uvolněná protilátka může být recyklována (Bauer, 2022).

EGFR je v případě kolorektálního karcinomu exprimován na povrchu až 89 % buněk. U nádorových buněk je exprese EGFR silnější než u zdravých buněk, což z receptoru dělá slibný terč pro cílenou terapii (Bauer, 2022).

Terapeutická účinnost anti-EGFR protilátek závisí na míře obsazení volných EGFR. Je nezbytné obsazení alespoň 50 % z nich, aby bylo dosaženo klinicky významné účinnosti (Bauer, 2022).

Cetuximab a panitumumab jsou první anti-EGFR protilátky, které byly zkoumány pro zařazení do léčby CRC a nyní jsou široce využívány (Kasi et al., 2023). Jsou schváleny v kombinaci s cytostatickými dubletovými režimy pro léčbu v 1. a 2. linii a jako monoterapie pro léčbu u RAS-wt mCRC (Bauer, 2022).

Panitumumab je plně humánní monoklonální protilátka typu IgG2, která se váže na extracelulární doménu EGFR s větší afinitou než cetuximab (Bauer, 2022).

Cetuximab je chimérická monoklonální protilátka typu IgG1, která se s vysokou afinitou a specifitou váže na extracelulární oblast lidského EGFR (Bauer, 2022).

Cetuximab aktivuje ADCC prostřednictvím vazby jeho Fc oblasti k NK buněčnému receptoru CD16/FcγRIII (Lo Nigro et al., 2019; Trivedi et al., 2015). Schopnost cetuximabu stimulovat ADCC může vést ke zvýšenému usmrcování EGFR⁺ buněk kolorektálního karcinomu (Chen et al., 2016). Imunitní účinky cetuximabu jsou pozorovány bez ohledu na mutaci RAS/RAF u nádoru (Veluchamy et al., 2016). Bylo prokázáno, že cetuximab v kombinaci s chemoterapií nebo imunoterapií podporuje odvádění T-buněk a NK buněk do distálních míst nádoru (Inoue et al., 2017; Kasi et al., 2023).

ADCC (na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita) je imunitní obranný mechanismus, který lze využít k zacílení na nádorové buňky. Spouští se interakcí IgG1 monoklonální protilátky s NK (natural killer) buňkami. Aktivace NK buněk vede k přímé, na antigenu nezávislé, lytické aktivitě a uvolňování nádorových antigenů (Lo Nigro et al., 2019; Baysal et al., 2021; Ferris et al., 2018; Kasi et al., 2023). Nádorové antigeny zachycené dendritickými buňkami jsou prezentovány T-buňkám, které tak mohou reagovat adaptivní imunitní odpovědí (Kasi et al., 2023).

Na základě několika provedených studií byla odhalena důležitost nádorových mutací v souvislosti s účinností anti-EGFR cílené léčby (Douillard et al., 2014; Van Cutsem et al., 2009; Bokemeyer et al., 2015). Pokud je detekována mutace KRAS, pacienti by neměli být léčeni anti-EGFR protilátkami, protože léčba pravděpodobně nebude účinná (Al-Shamsi et al., 2015; Lee et al., 2019). Mezinárodní směrnice pro léčbu CRC proto nařizují testování mutace RAS před zahájením léčby anti-EGFR terapií (Sepulveda et al., 2017). Doba genomického testování nádorové tkáně může přesáhnout dva týdny a tím zpozdit zahájení anti-EGFR terapie. V důsledku toho se někteří lékaři rozhodnou zahájit anti-VEGF léčbu v první linii, protože její použití není založeno na konkrétním molekulárním profilu (Malla et al., 2022; Kasi et al., 2023).

Kompletní analýza sekvence exomu a počtu kopií KRAS-wt nádorů ukázala, že terapeutickou rezistenci k anti-EGFR léčbě lze překonat pomocí kombinačních terapií zaměřených na konkrétní geny (Bertotti et al., 2015; Kasi et al., 2023).

U CRC jsou pacienti často diagnostikováni až s oligometastatickými nebo neresekovatelnými nádory, ty ale mohou být vhodnou léčbou převedeny na resekabilní. U levostranných nádorů mCRC RAS/BRAF-wt dubletová chemoterapie plus anti-EGFR protilátky dokáží přeměnit nádory na resekabilní (Heinemann et al., 2021; Kasi et al., 2023). Zvažovala se eskalace chemoterapie z režimu dubletu na režim triplet, ale vyšší efektivita tripletu nebyla ve studiích prokázána (Rossini et al., 2022).

Navzdory téměř dvěma desetiletím od jejich prvního schválení je léčba anti-EGFR stále aktivně studována v rámci probíhajícího klinického vývoje. Aktuální studie zkoumají cetuximab i panitumumab jako partnery pro kombinaci s látkami zaměřenými na MAPK dráhu, včetně inhibitorů BRAF a KRAS (Kasi et al., 2023). Díky své schopnosti stimulovat ADCC je cetuximab zkoumán i v kombinaci s imunoterapií (Kopetz et al., 2022; Morris et al., 2023). Anti-EGFR protilátky způsobily revoluci v léčbě pacientů s mCRC a jejich budoucnost je v dalším rozšiřování kombinovaných terapií (Kasi et al., 2023).

4.2 KRAS/NRAS mutace

Rodina genů RAS zahrnuje KRAS, NRAS a HRAS. Jedná se o malé GTPázy, které jsou součástí několika signálních drah, včetně signální kaskády EGFR. Aktivací RAS dochází k fosforylaci dalších efektorů signální dráhy, čímž se přenáší a amplifikuje signál důležitý pro růst buňky, progresi buněčného cyklu, migraci a přežití buňky. Nemutovaný (wt) RAS je aktivován pouze při vazbě ligandu na EGFR receptor, jeho aktivaci lze tudíž potlačit blokováním receptoru EGFR. Mutace v genu RAS pak vede ke konstitutivní aktivaci proteinu RAS, a tím celé této dráhy, což znamená, že se signalizace stane nezávislou na ligandu. To je důvod rezistence k léčbě anti-EGFR protilátkami u CRC s mutací RAS. Nejčastější je mutace genu KRAS, která je nalezena asi u 40 % případů (DeStefanis et al., 2019; Petruželka a kol., 2018).

Nedávným pokrokem v onkologii byl vývoj cílených látek, které specificky a silně inhibují KRAS, o kterém se dlouho myslelo, že nelze ovlivnit (Zhu et al., 2021). Nejběžnější KRAS mutační varianty u lidských malignit jsou G12X s G12D, G12V a G12C, která je nejběžnější. Podobně jako u zkušeností s inhibitory BRAF, když jsou nádory s mutací KRAS^{G12C} léčeny v monoterapii inhibitorem KRAS, je pozorována reaktivace upstream signalizace EGFR, což je důvod, proč se začali inhibitory KRAS kombinovat s inhibitory EGFR (Amodio et al., 2020; Kasi et al., 2023).

Důležité studie KRAS inhibitoru adagrasibu s cetuximabem jako kombinačním partnerem zahrnují KRYSTAL-1 a KRYSTAL-10. Údaje ze studie KRYSTAL-1 ukázaly zlepšení odpovědi při podávání adagrasibu v kombinaci s cetuximabem oproti monoterapii adagrasibem (Yaeger et al., 2023). KRYSTAL-10 je probíhající studie fáze III hodnotící kombinaci adagrasibu s cetuximabem oproti chemoterapii ve druhé linii léčby pro pacienty s KRAS^{G12C}-mutantním pokročilým CRC (Taberero et al., 2021(a)).

Studie CodeBreak-100 hodnotila sotorasib jako monoterapii se zaměřením na jeho bezpečnost a účinnost u mCRC s mutací KRAS^{G12C} (Fakih et al., 2022; Kuboki et al., 2022). Momentálně probíhá fáze III studie CodeBreak-300, která posuzuje kombinaci sotorasibu a panitumumabu oproti jiné terapii pro dříve léčený mCRC s mutací KRAS^{G12C} (odkaz 1).

Postupně se začínají zkoumat kombinace inhibitorů KRAS a EGFR s inhibitory dalších kináz, které jsou součástí signálních drah, jako jsou inhibitory SHP2, MEK nebo ERK. Tyto inhibitory jsou však zatím v počátečních fázích klinických studií (Kasi et al., 2023).

4.2.1 Sotorasib

Sotorasib je selektivní inhibitor KRAS^{G12C}, který svým působením blokuje signalizaci a přežití nádorových buněk, inhibuje buněčný růst a selektivně podporuje apoptózu u nádorů obsahujících mutaci KRAS^{G12C}. Sotorasib je schválen pro použití u nemalobuněčného karcinomu plic, CRC mezi jeho schválenými indikacemi zatím není (odkaz 2).

4.2.2 Adagrasib

Adagrasib je selektivní, ireverzibilní inhibitor KRAS^{G12C}, který zabraňuje následné signalizaci závislé na KRAS. Adagrasib inhibuje růst nádorových buněk a jejich životaschopnost u nádorů obsahujících mutaci KRAS^{G12C} a vede k jejich regresii. Zatím je také schválen jen pro použití u nemalobuněčného karcinomu plic (odkaz 3).

4.3 BRAF mutace

Kolorektální karcinom má vysokou prevalenci mutací v mitogenem aktivované protein-kinázové signální dráze (MAPKP) (Guerrero et al., 2022). BRAF je serin/threonin kináza, která je bezprostředním „downstream“ efektoem za RAS v signální dráze MAPK. Mutace BRAF se vyskytuje asi u 10 % pacientů s kolorektálním karcinomem, většinou (v 80 % případů) se jedná o typ V600E (DeStefanis et al., 2019). Mutace BRAF způsobuje neustálou aktivaci MAPKP, která způsobí zvýšenou aktivitu dráhy MAPK, což vede ke zvýšené diferenciaci, proliferaci, inhibici apoptózy a přežití nádorových buněk (Aiman et al., 2023).

Standardní chemoterapie a pokusy o zintenzivnění terapie se v léčbě BRAF^{V600E} mutovaného CRC nesečkali s úspěchem, jelikož pacienti s BRAF mutací mají omezenou odpověď na chemoterapie. Ačkoliv přítomnost mutace BRAF^{V600E} značí horší prognózu pro pacienta, je také terapeutickým cílem pro optimalizaci léčby a cílenou terapii proti mutaci BRAF. Léčebné strategie se v posledních letech významně vyvinuly, nebyl však stanoven jasný standard péče o pacienty s touto mutací. Pokračující výzkumné úsilí vedlo ke vzniku inhibitorů BRAF, jako je vemurafenib a encorafenib (Aiman et al., 2023). Samotná inhibice BRAF u CRC s mutací BRAF zvyšuje aktivaci jiných signálních drah, jako je MAPKP a EGFR, a je tedy neúčinná. Nádorové buňky jsou schopné inhibici BRAF kinázy obejít a udržet zvýšenou signální aktivitu následujících kináz v signální dráze. Proto je k inhibici

proliferace tohoto typu rakoviny zapotřebí více cílených inhibicí včetně inhibitorů EGFR a MEK (Mao et al., 2013; Corcoran et al., 2015; Aiman et al., 2023).

Existuje mnoho klinických studií, které se zaměřují na různé kombinace inhibitorů, které by mohli být vhodné k léčbě CRC s BRAF mutací. Randomizovaná kontrolní studie SWOG 1406 se zaměřila na kombinaci vemurafenibu, cetuximabu a irinotekanu. Studie prokázala významné zlepšení PFS (přežití bez progresu) u trojkombinace oproti cetuximabu s irinotekanem bez vemurafenibu (Kopetz et al., 2021). Studie BEACON byla rozsáhlá randomizovaná kontrolní studie, která zkoumala srovnání inhibitorů BRAF a EGFR s nebo bez inhibitoru MEK vs. cetuximab a FOLFIRI, nebo cetuximab a irinotekan. Celková analýza přežití ukázala poměr rizika úmrtí, který upřednostňoval režim tripletů (enkorafenib + cetuximab + binimetinib). Nežádoucí účinky byly mírně vyšší v režimu se třemi léky ve srovnání s režimem se dvěma léky a byly podobné vedlejším účinkům pozorovaným v předchozích studiích s inhibitory BRAF, EGFR a MEK (Kopetz et al., 2019). Nicméně v dlouhodobě aktualizovaných výsledcích studie BEACON byla míra odezvy mírně lepší u režimu se třemi léky oproti režimu se dvěma léky, ale nebyl zde žádný rozdíl v mediánu OS (celkového přežití) mezi danými skupinami. Proto lze upřednostnit režim dvou léků (enkorafenib + cetuximab) oproti režimu tří léků (Taberero et al., 2021(b); Aiman et al., 2023). Vzhledem ke srovnatelným výsledkům účinnosti trojitě a dvojitě blokady, a mírně příznivější snášenlivosti kombinace encorafenibu a cetuximabu, schválila EMA v roce 2020 tuto dvojkombinaci pro léčbu mCRC s mutací BRAF po selhání předchozí systémové léčby (Hummel et al., 2021). Studie ANCHOR CRC hodnotila trojkombinaci encorafenibu, binimetinibu a cetuximabu v první linii poprvé bez chemoterapie. Tato studie ukázala proveditelnou možnost léčby první linie bez chemoterapie u pacientů s mutací BRAF (Van Cutsem et al., 2023).

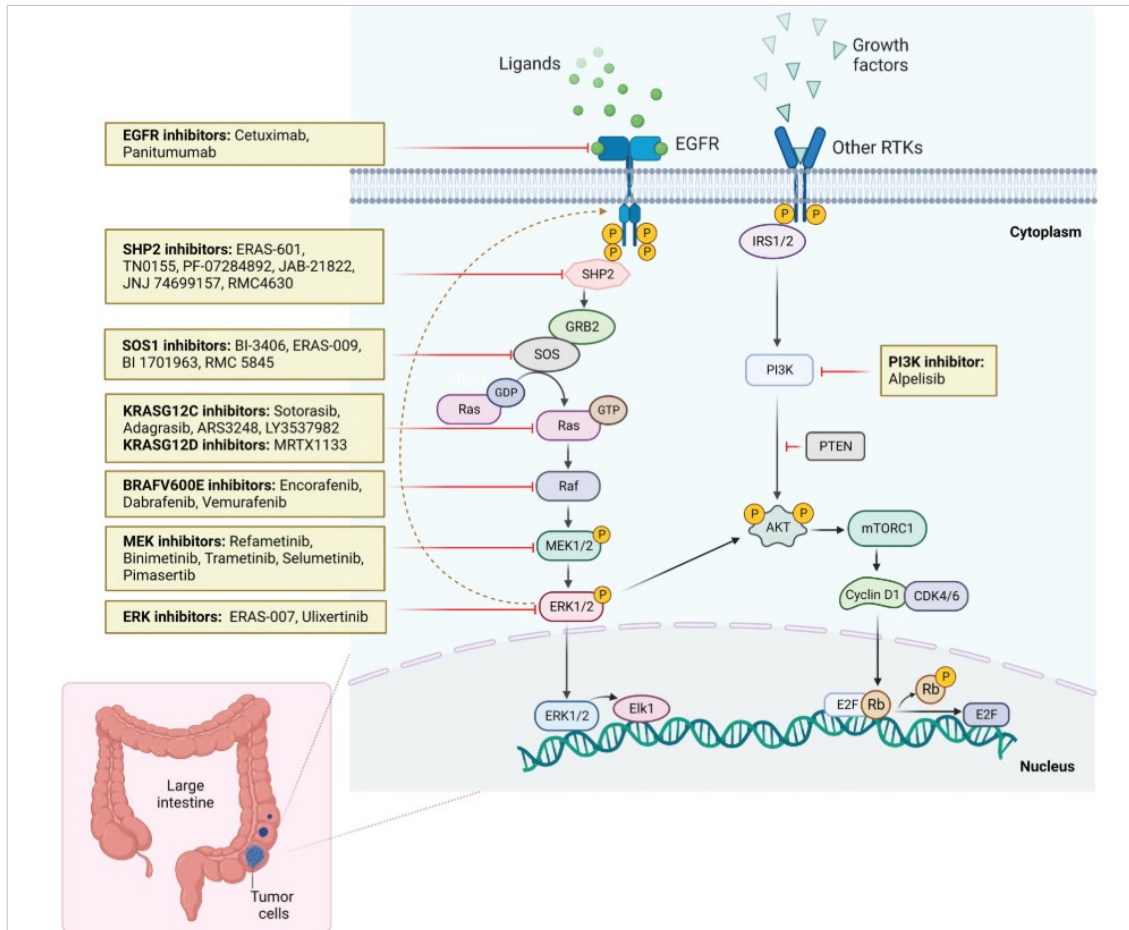
Mikrosatelitní nestabilita (MSI) a mutace genu BRAF spolu úzce souvisí a koexistují asi u 52 % pacientů s mutací BRAF (Parsons et al., 2012). Inhibitory kontrolních bodů jako nivolumab, ipilimumab a pembrolizumab ukázaly slibné výsledky u pokročilých CRC s MSI. Kombinace inhibitorů kontrolních bodů s BRAF inhibitory se proto zdá být vhodnou kombinací pro testování u pacientů s mutací BRAF (Guerrero et al., 2022; Aiman et al., 2023). V současnosti probíhá studie fáze II SEAMARK, která posuzuje účinnost a bezpečnost kombinace encorafenibu, cetuximabu a pembrolizumabu oproti monoterapii pembrolizumabem u pacientů s kolorektálním karcinomem s mutací BRAF a MSI-H (Elez et al., 2024).

4.3.1 Encorafenib

Encorafenib je nízkomolekulární kinázový selektivní inhibitor, který blokuje protein BRAF, čímž zastavuje jím způsobenou aktivaci buněčného dělení a zpomaluje růst a šíření rakoviny. Encorafenib je schválený pro léčbu CRC v kombinaci s cetuximabem. (odkaz 4)

4.3.2 Dabrafenib, vemurafenib

Dabrafenib a vemurafenib jsou selektivní nízkomolekulární kinázové inhibitory, které se používají pro léčbu pacientů, jejichž tumory mají specifickou genovou mutaci BRAF^{V600}. Blokováním účinku abnormálního BRAF pomáhají zpomalit růst a šíření rakoviny. Mezi jejich schválenými terapeutickými indikacemi však CRC zatím není. (odkaz 5, 6)



Obr. 2: **Signální dráha MAPK** (mitogenem aktivované protein kinázy). Obrázek znázorňuje receptory a kinázy zapojené do přenosu signálu v této signální dráze. Jsou zde uvedeny látky specificky inhibující jednotlivé složky signální dráhy, naznačené červenými čarami (převzato z Kasi et al., 2023).

4.4 Antiangiogenní léčba CRC

Vaskulatura hraje v terapii CRC zásadní roli. Kromě toho, že je cílem antiangiogenní terapie, tak také určuje rozsah chirurgické resekce CRC. V současnosti se k léčbě CRC používají dvě skupiny antiangiogenních léků: monoklonální protilátky a malé molekuly, konkrétně inhibitory tyrosinkinázy (TKI) (Jacobsen et al., 2024)

Angiogenní inhibitory jsou v současné době nedílnou součástí terapie nejen mCRC. Nicméně téměř 20 let po prvním schválení bevacizumabu k léčbě mCRC jsou výsledky antiangiogenní léčby mCRC nekonzistentní, účinky jsou menší, než se původně očekávalo, a bylo schváleno pouze pět léků. Mezi převládající výzvy, které by mohli vést k nalezení efektivnějších látek, patří nové aplikační režimy, nové kombinace antiangiogenních léků s imunoterapií a nové cíle pocházející většinou ze skupiny angiokrinních proteinů (Jacobsen et al., 2024).

4.4.1 Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky jsou zaměřené na signální cestu VEGF/VEGFR. VEGF-A je dominantním ligandem receptoru VEGFR-2, který má rozhodující úlohu při novotvorbě krevních cév a jejich stabilizaci. Po navázání ligandu na receptor dochází k tvorbě receptorového dimeru, který je důležitý pro autofosforylaci a aktivaci receptorové tyrosinové kinázy, což vede ke spuštění buněčné signalizace (Bauer, 2022).

Všechny tři protilátky, uvedené níže, se používají ve standardní terapii druhé linie u neresekabilního CRC v kombinaci s chemoterapií. Nicméně pouze bevacizumab se doporučuje už v první linii léčby (Cervantes et al., 2023; Benson et al., 2021).

Není jasné, která ze tří uvedených protilátek by měla být preferována při léčbě mCRC (Otsu et al., 2023). K vyřešení této otázky byla zahájena probíhající randomizovaná klinická studie fáze II (JCOG2004), která srovnává bevacizumab, ramucirumab a aflibercept, každý v kombinaci s FOLFIRI, v léčbě druhé linie neresekabilního CRC po terapii první linie fluoropyrimidinem a oxaliplatinou (Hashimoto et al., 2023).

4.4.1.1 Bevacizumab

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka typu IgG1, která brání navázání všech izoform VEGF na receptor VEGFR-2 tím, že se na ně naváže. Dochází tak k zablokování signální aktivity receptoru, která je v procesu angiogeneze kritická a nezbytná (Bauer, 2022).

Bevacizumab byl první antiangiogenní látkou schválenou pro klinické použití a je stále široce využívaný. U mCRC byl bevacizumab schválen pro použití v první i dalších liniích terapie v kombinaci s chemoterapií, monoterapie nemá žádné doložené účinky na mCRC (Hansen et al., 2021; Jacobsen et al., 2024). Podle provedených klinických

studii se při použití chemoterapie v kombinaci s bevacizumabem zvyšuje PFS (progression-free survival), OS (overall survival) i RR (response rate) oproti použití samotné chemoterapie (Kabbinavar et al., 2003; Hurwitz et al., 2004). V současné době se bevacizumab pravidelně používá v kombinaci s různými chemoterapiemi první linie pro léčbu mCRC. Jeho kombinace s FOLFOX, FOLFIRI, popř. tripletem FOLFOXIRI se doporučuje pro pravostranný RAS-wt a BRAF-wt mCRC, ale také pro RAS-mut a BRAF-mut mCRC, nezávisle na strannosti (Cervantes et al., 2023; Jacobsen et al., 2024).

4.4.1.2 Aflibercept

Aflibercept je rekombinantní fúzní dimerický glykoprotein. Jeho jednotlivé monomerní řetězce jsou tvořeny třemi díly, sekvencí extracelulární domény VEGFR-1, VEGFR-2 a Fc fragmentem lidského IgG1. Spojením dvou monomerů vzniká konečná dimerická forma molekuly, která způsobuje větší afinitu k VEGF-A než má bevacizumab, protože se s dimerickou formou ligandu spojí na obou stranách a zamezí tak jeho možné interakci s jinými molekulami. Aflibercept účinkuje jako solubilní cirkulující „falešný“ receptor pro ligandy VEGF-A, VEGF-B a PlGF (placental growth factor). To způsobuje, že tyto ligandy váže s větší afinitou oproti přirozeným buněčným receptorům a brání tím aktivaci a signální aktivitě receptorů (Bauer, 2022; Van Cutsem et al., 2012).

4.4.1.3 Ramucirumab

Ramucirumab je plně humánní monoklonální protilátka typu IgG1, která blokuje receptor VEGFR-2, čímž zabraňuje jeho aktivaci. Na rozdíl od bevacizumabu, který zabraňuje pouze navázání VEGF-A na VEGFR-2, ramucirumab přímým navázáním na receptor znemožní jeho aktivaci jakýmkoliv ligandem. Na druhou stranu ale ramucirumab není schopen, na rozdíl od předchozích dvou mAb, blokovat navázání přirozených ligandů na VEGFR-1 (Bauer, 2022; Taberero et al., 2015).

4.4.2 Inhibitory tyrosinkinázy (TKI)

Antiangiogenní inhibitory tyrosinkinázy (TKI) jsou malé molekuly, které kromě obvykle zamýšlené signální dráhy VEGFR ovlivňují širokou škálu tyrosinových a serin-threoninových kináz. Kvůli této nízké selektivitě TKI často způsobují vážné NÚ, což činí jejich klinické použití náročným (Kumar et al., 2009; Jacobsen et al., 2024).

4.4.2.1 Regorafenib

Regorafenib byl donedávna jediným TKI používaným v léčbě mCRC. Je to perorální multikinázový inhibitor s aktivitou proti VEGFR-1/2/3, TIE-2, PDGFR (receptoru růstového faktoru odvozeného z krevních destiček), FGFR (receptoru fibroblastového růstového faktoru), RET a c-Kit, stejně jako inhibitor signální cesty RAF/MEK/ERK (Grothey et al., 2013; Jacobsen et al., 2024).

Molekula regorafenibu je schopna se cíleně napojit na protein receptorové tyrozinové kinázy daného receptoru a zablokovat její aktivitu. Díky tomu může regorafenib snižovat proliferaci, migraci a přežívání buněk cévního endotelu. Regorafenib je schválen jako monoterapie pro léčbu mCRC, kde selhala veškerá předcházející dostupná léčba (Bauer, 2022).

4.4.2.2 Fruquintinib

Fruquintinib je nový antiangiogenní TKI, který cílí na VEGFR. Je to malá molekula, která se aplikuje perorálně a vykazuje vysokou selektivitu pro VEGFR-1,-2 a -3 (Zhang et al., 2019). Jeho účinnost u mCRC byla hodnocena v pivotalní studii FRESCO, randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické klinické studii fáze III v Číně, která porovnávala monoterapie fruquintinibem oproti placebo u pacientů s mCRC. Medián OS (9,3 vs. 6,6 měsíce) a PFS (3,7 vs. 1,8 měsíce) byly významně lepší u fruquintinibu než ve skupině s placebem. Autoři uvedli, že výsledky nemusí být použitelné pro západní populaci, protože standardní léčba mCRC v Číně nezahrnuje anti-VEGF terapii do předchozích terapeutických linií (Li et al., 2018). Proto byla provedena globální studie FRESCO-2, která zahrnovala téměř 700 pacientů ze Spojených států, Evropy, Japonska a Austrálie. Výsledky potvrdili slibný účinek fruquintinibu v léčbě pacientů s pokročilým mCRC, s OS 7,4 měsíce ve skupině s fruquintinibem oproti 4,8 měsíce u skupiny s placebem (Dasari et al., 2023). Tyto výsledky vedly k nedávnému schválení fruquintinibu FDA v listopadu 2023 (Jacobsen et al., 2024).

4.5 HER-2 a jeho ovlivnění

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2), také známý jako ERBB2, je členem rodiny receptorových tyrosinkináz spolu s EGFR, HER3 a HER4. HER2 nemá identifikované ligandy, což z něj činí preferovaný receptor pro heterodimerizaci s jinými členy rodiny HER. Tato heterodimerizace vede k autofosforylaci tyrosinkinázových zbytků, což spouští klíčovou signalizaci zapojenou do přežití a proliferace buněk, včetně drah RAS-RAF-ERK a PI3K-PTEN-AKT (Zheng-Lin et al., 2024). HER2 amplifikace je nalezena přibližně u 3-5 % případů kolorektálního karcinomu (DeStefanis et al., 2019). Amplifikace genu HER2 je typicky spojena s nadměrnou expresí proteinu HER2, což vede k jeho konstituční aktivaci a následné karcinogenezi (Zheng-Lin et al., 2024).

RAS/RAF wt CRC s nadměrnou expresí HER2 je spojen s nižším celkovým přežitím (OS) a špatnou odpovědí na léčbu anti-EGFR protilátkami (Raghav et al., 2019; Bekaii-Saab et al., 2023).

Na základě výsledků studie MOUNTAINEER, jejíž výsledky potvrdili terapeutický přínos terapie selektivně inhibující HER2 u pacientů s metastatickým CRC nadměrně exprimujícím HER2, byl FDA nedávno urychleně schválen tucatinib v kombinaci s trastuzumabem u této populace pacientů (Casak et al., 2023).

Navzdory zahrnutí terapie cílené na HER2 do doporučených postupů ukázala studie, zabývající se vzorci léčby, její nedostatečné využití u pacientů s metastatickým CRC nadměrně exprimujícím HER-2 (Strickler et al., 2023(b)).

Ačkoliv je již k dispozici mnoho látek cílených na HER2, a ještě více ve vývoji, stále přibývají klinické otázky, které vyžadují další výzkumné úsilí. Patří mezi ně nalezení strategií ke zmírnění známých mechanismů anti-HER2 rezistence nebo prozkoumání možnosti použití anti-HER2 terapie u neléčené populace s CRC. Otázky vyvolává také skutečnost, že i když byly do studií zařazováni pouze pacienti s nádory s nadměrnou expresí HER2, významná část pacientů z uvedených studií neměla prospěch z anti-HER2 terapie (Zheng-Lin et al., 2024).

Pro inhibici HER2 signální dráhy u CRC můžeme využít monoklonální protilátky nebo inhibitory tyrosinkinázy (TKI).

4.5.1 Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky (mAb) přímo blokují HER2-zprostředkovanou signalizaci vazbou na její extracelulární doménu (trastuzumab) nebo inhibicí její dimerizace (pertuzumab) (Zheng-Lin et al., 2024).

Dvě studie fáze II, MyPathway a TAPUR, zkoumaly klinickou aktivitu trastuzumabu a pertuzumabu u metastatického CRC s amplifikovaným HER2. Kromě slibných signálů účinnosti u pacientů s refrakterním CRC odhalily obě studie významné klinické důsledky. Převážně byla pozorována účinnost blokády anti-HER2 u pacientů s KRAS wt CRC, u pacientů s KRAS mt CRC byla odpověď na léčbu výrazně slabší. Obě studie také naznačily, že kombinace trastuzumabu a pertuzumabu je obecně dobře tolerována v dané populaci pacientů, výskyt nežádoucích účinků byl minimální (Sweeney et al., 2024; Gupta et al., 2020).

4.5.1.1 Trastuzumab

Trastuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti receptoru HER2. Váže se s vysokou afinitou a specificitou váže na extracelulární doménu HER2. Vazba trastuzumabu na HER2 inhibuje signalizaci HER2 nezávislou na ligandu a zabraňuje proteolytickému štěpení jeho extracelulární domény, což je mechanismus aktivace HER2. Kromě toho je trastuzumab účinným mediátorem buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC) (odkaz 7).

4.5.1.2 Pertuzumab

Pertuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka, která se specificky váže na extracelulární dimerizační doménu HER2, a tím blokuje na ligandu závislou heterodimerizaci HER2 s dalšími členy HER rodiny. V důsledku toho pertuzumab inhibuje ligandem iniciovanou intracelulární signalizaci, což může vést k zástavě buněčného růstu, respektive k apoptóze. Kromě toho pertuzumab zprostředkovává buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách (ADCC) (odkaz 8).

4.5.1.3 Zanidatamab

Zanidatamab, bispecifická mAb zaměřená na dvě odlišné extracelulární domény HER2, vede k duální blokádě HER2 s internalizací receptoru a downregulací, což vede k inhibici buněčné signalizace a růstu nádoru. Kromě toho zanidatamab spouští na protilátkách závislý cytotoxický účinek zprostředkovaný T-buňkami zaměřený na buňky s nadměrnou expresí HER2 (Zheng-Lin et al., 2024).

Studie fáze I se zanidatamabem prokázala slibné výsledky u pacientů s pokročilými HER2-exprimujícími solidními nádory (Merick-Bernstam et al., 2022)

4.5.2 Inhibitory tyrosinkinázy (TKI)

Perorálně dostupné inhibitory tyrosinkinázy (TKI), jako je tucatinib, pyrotinib a lapatinib, blokují fosforylaci intracelulární tyrosinkinázové domény a snižují tak signální aktivitu (Zheng-Lin et al., 2024).

4.5.2.1 Lapatinib

Lapatinib je duální inhibitor tyrosinkinázy u receptorů HER2 a EGFR (Johnston et al., 2006)) Studie HERACLES je otevřená klinická studie fáze II, která hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace lapatinibu a trastuzumabu u pacientů s refrakterním metastazujícím CRC. Z 27 účastníků mělo 8 (30 %) objektivní odpověď na léčbu (Sartore-Bianchi et al., 2016).

4.5.2.2 Tucatinib

Tucatinib je vysoce selektivní a silný tyrosinkinázový inhibitor HER2. Studie MOUNTAINEER je otevřená studie fáze II, která hodnotila bezpečnost a účinnost kombinace trastuzumabu s tucatinibem. Účastníci studie byli rozděleni do dvou skupin, kde dostávali buď trastuzumab a tucatinib, nebo samotný tucatinib. Studie splnila svůj primární cíl a tato terapeutická kombinace byla v lednu 2023 schválena FDA, čímž se stala prvním schváleným terapeutickým režimem pro metastatický CRC exprimující HER2 (Strickler et al., 2023(a); Zheng-Lin et al., 2024)

4.5.2.3 Pyrotinib

Pyrotinib je ireverzibilní duální inhibitor tyrosinkinázy receptoru HER2. Studie fáze II HER2-FUSCC-G studovala kombinaci pyrotinibu s trastuzumabem u pacientů s metastazujícím CRC po nejméně dvou předchozích liniích terapie. Kombinace prokázala slibnou protinádorovou odpověď a prodloužení celkového přežití u RAS wt a HER2 pozitivního mCRC (Fu et al., 2023; Zheng-Lin et al., 2024)

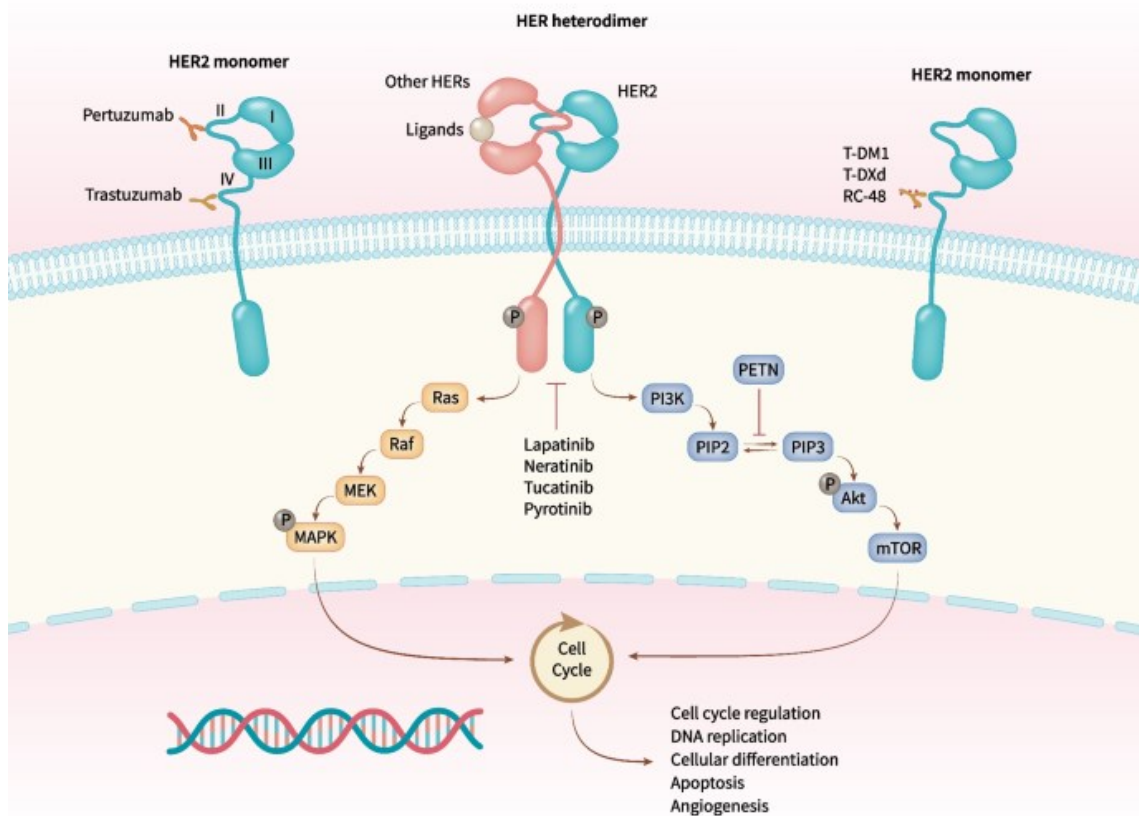
4.5.3 Konjugáty protilátka-lék

Trastuzumab emtansin (T-DM1) a T-DXd jsou konjugáty protilátka-lék (ADC), které kombinují cytotoxickou zátěž (např. inhibitor topoizomerázy v T-DXd) kovalentně spojenou s protilátkou podobnou trastuzumabu. Část podobná

trastuzumabu usnadňuje endocytózu prostřednictvím receptoru HER2. Uvnitř buňky dochází ke štěpení intracelulárního linkeru a uvolnění cytotoxického léčiva. To má za následek přímé cytotoxické účinky na rakovinné buňky a nepřímé účinky na sousední buňky prostřednictvím vedlejšího účinku (Zheng-Lin et al., 2024)

Studie fáze II HERACLES-B byla první, která vyhodnotila účinnost ADC pro léčbu HER2-amplifikovaného metastatického CRC. I když nedosáhla svého cíle ohledně množství objektivní odpovědi na léčbu (ORR), na základě vysoké kontroly onemocnění a nízké toxicity lze pertuzumab v kombinaci s T-DM1 považovat za potenciální budoucí terapii pro HER2+ mCRC (Sartore-Bianchi et al., 2020).

U pacientů s dříve léčeným metastatickým CRC exprimujícím HER2 byly provedeny dvě studie fáze II. V DESTINY-CRC01 dostávali pacienti T-DXd v dávce 6,4 mg/kg (Siena et al., 2021). V DESTINY-CRC02 byl T-DXd podáván ve dvou různých dávkách (5,4 a 6,4 mg/kg) 121 pacientům s metastatickým CRC. Pro nižší dávku byly výsledky studie příznivější (Raghav et al., 2023). Klinické studie T-DXd u metastatického CRC skutečně poskytly cenné poznatky o jeho klinickém použití. Z hlediska účinnosti obě studie pozorovaly podobnou míru odezvy u pacientů, kteří již byli léčeni cílenou anti-HER2 terapií. Toto zjištění zdůrazňuje důvod vyhrazení T-DXd pro použití po progresi nádoru s jinými anti-HER2 terapiemi (Zheng-Lin et al., 2024).



Obr. 3: **Signální dráha HER-2.** Obrázek zobrazuje monomery HER-2 a heterodimer, jehož tvorba je nezbytná pro autofosforylaci tyrosinkinázových zbytků, která spustí klíčovou signalizaci zapojenou do přežití a proliferace buněk, včetně drah RAS-RAF-ERK a PI3K-AKT-mTOR. Zároveň jsou zobrazeny látky, které specificky inhibují HER-2, a naznačeno místo, kam se v signální kaskádě vážou (převzato z Qi et al., 2023).

4.6 Mikrosatelitová nestabilita (MSI) a deficitní oprava chybného párování bazí (dMMR) jako prediktory pro využití imunoterapie

Přibližně 4–5 % pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem má nádory s dMMR/MSI-H (Buchler, 2022). Tyto nádory se vyznačují nízkou odpovědí na chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu (Sargent et al., 2010; Ribic et al., 2003), proto by se měla používat spíše chemoterapie obsahující oxaliplatinu (Cohen et al., 2021). Imunoterapie je preferovanou léčebnou možností pro dMMR/MSI-H CRC, která vede k dlouhodobé léčebné odpovědi u přibližně 40-50 % pacientů (Buchler, 2022).

MMR (mismatch repair) geny, jako jsou MLH-1, PMS-2, MSH-2 a MSH-6, působí v signálních drahách opravy DNA a ztráta jejich funkce má za následek nedostatek MMR (dMMR), který je spojen se změnami velikosti mikrosatelitů, což je známé jako mikrosatelitová nestabilita (MSI) (Sahin et al., 2019). Mikrosatelity jsou krátké, tandemově se opakující sekvence DNA v celém genomu a běžně se zkracují v případě deficitu MMR (DeStefanis et al., 2019). CRC s MSI lze rozdělit do dvou odlišných fenotypů: MSI-high (MSI-H) a MSI-low (MSI-L). MSI-H je spojen s podstatně vyšší mutační zátěží v DNA než MSI-L (Sahin et al., 2019).

Nádory charakterizované jako MSI-H/dMMR obsahují vysokou úroveň somatických mutací, což vede ke vzniku více neoantigenů, které mohou být rozpoznány jako „cizí“ (Duan et al., 2014). Hromadění neoantigenů vyvolává silnou hostitelskou imunitní odpověď spojenou se zvýšenou hustotou lymfocytů infiltrujících nádor (TIL) a upregulací exprese imunitního kontrolního bodu (Bever et al., 2017; Franke et al., 2019).

Pacienti s nádory MSI-H/dMMR představují jedinečnou populaci pacientů s mCRC, u kterých se v současné době zdá, že nejvíce těží z imunoterapie (Franke et al., 2019).

Řada imunoterapeutických látek je zaměřená proti imunitním kontrolním bodům, včetně PD-1, PD-L1 a CTLA-4, které jsou nádorovými buňkami využívány k obcházení imunitní reakce (Franke et al., 2019).

PD-1 (programmed cell death 1) je transmembránový protein exprimovaný na povrchu mnoha hematopoetických buněčných linií. Je specificky nadměrně exprimován v zánětlivých mikroprostředích a na nádorových buňkách. Tato inhibiční molekula se váže s PD-L1 (ligand PD-1) a vyvolává tak signální kaskádu, která vede k inhibici apoptózy nádorových buněk. Imunoterapie zacílená na blokádu osy PD-1/PD-L1 může aktivovat peritumorální lymfoidní buňky k rozpoznání a napadení rakovinných buněk (Franke et al., 2019).

Koinhibiční molekula CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte – associated protein 4) je regulátor signálních drah modulujících funkci a aktivaci T-buněk. CTLA-4 funguje jako imunitní kontrolní bod prostřednictvím vazby B7-1 (CD80) a B7-2 (CD86) ligandů na antigen prezentujících buňkách (APC), čímž snižuje aktivaci T-buněk

reaktivních s nádorem, klonální expanzi a následnou protinádorovou rejekci (Franke et al., 2019)

Imunoterapie se nadále rozvíjí a je studována v mnoha probíhajících klinických studiích (např. NCT04008030, NCT04895722, NCT02997228), proto není pochyb, že se naše znalosti o možnostech využití imunoterapie budou v následujících letech rozšiřovat (Buchler, 2022).

4.6.1 Pembrolizumab

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4 namířená proti povrchově exprimovanému receptoru PD-1, čímž blokuje jeho vazbu s ligandy PD-L1 a PD-L2. Pembrolizumab posiluje T-buněčnou imunitní odpověď skrze zablokování vazby PD-1 na PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány v buňkách prezentujících antigeny a mohou být rovněž exprimovány nádorovými buňkami v mikroprostředí nádoru (odkaz 9).

Studie fáze 2 zkoumala účinnost pembrolizumabu u pacientů s MSI-H/MMR-D a MSS CRC i u pacientů s nádory MSI-H z jiných lokalit (ne CRC). Pacienti zařazení do této studie dostávali intravenózně (i.v.) pembrolizumab v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny. Míra objektivních odpovědí (ORR) a míra přežití bez progresu (PFS) byla 40 % (4 z 10 pacientů) a 78 % (7 z 9 pacientů) u pacientů s MSI-H/MMR-D CRC, zatímco u pacientů s MSS CRC nebyla žádná objektivní odpověď. Pozorovaný přínos byl také významný u pacientů s MSI-H/MMR-D nádory jiného typu než CRC (Le et al., 2015). Tyto výsledky vedly ke schválení FDA pro použití pembrolizumabu u karcinomů MSI-H/MMR-D bez ohledu na histologický typ nádoru (Lemery et al., 2017; Sahin et al., 2019) Pozitivní výsledky randomizované studie fáze III KEYNOTE-177 vedli k tomu, že v roce 2020 schválila Evropská léková agentura pembrolizumab jako monoterapii pro léčbu 1.linie MSI-H/dMMR mCRC (Bauer, 2022).

4.6.2 Nivolumab

Nivolumab je humánní monoklonální protilátka IgG4, která se váže na receptor PD-1 a blokuje jeho interakci s PD-L1 a PD-L2, čímž zesiluje odpověď T-buněk, včetně protinádorové odpovědi. Vazba receptoru PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2 má za následek inhibici proliferace T-buněk a blokádu sekrece cytokinů (odkaz 10).

Nivolumab byl také zkoumán u pacientů s MSI-H/MMR-D CRC. Ve studii fáze 2 (CheckMate 142) se 74 pacienty s metastatickým MSI-H/MMR-D CRC byl podáván i.v. nivolumab v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny až do progresu onemocnění nebo smrti Autoři uváděli ORR 31 % (23/74) a míru kontroly onemocnění (DCR) 69 % (51/74), bez žádné mortality související s léčbou. Nivolumab poskytoval trvalé odpovědi na léčbu a kontrolu onemocnění, stejně jako dlouhodobé přežití u dříve léčených pacientů s dMMR/MSI-H mCRC (Overman et al., 2017). Na základě těchto výsledků FDA schválila nivolumab pro pacienty s metastatickým MSI-H CRC (Sahin et al., 2019).

4.6.3 Ipilimumab

Ipilimumab je inhibitor kontrolního bodu imunitní reakce CTLA-4, což je klíčový regulátor aktivity T-buněk. Ipilimumab působí tak, že blokuje inhibiční signály indukované signální drahou přes CTLA-4 a zvyšuje počet reaktivních efektorových T-buněk. Blokáda CTLA-4 může mimo jiné snížit funkci regulačních T-buněk a tím může také přispět k protinádorové imunitní odpovědi (odkaz 11).

Ipilimumab byl zkoumán v kombinaci s nivolumabem u pacientů s metastatickým MSI-H/MMR-D CRC. Celkem 119 pacientů dostalo i.v. nivolumab v dávce 3 mg/kg v kombinaci s i.v. ipilimumabem v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny v celkem čtyřech dávkách následovaných nivolumabem 3 mg/kg každé 2 týdny až do progrese onemocnění. Nivolumab v kombinaci s ipilimumabem prokázaly vysokou míru odpovědi a slibné hodnoty PFS a OS (Overman et al., 2018). Výsledky této klinické studie vedly ke schválení ipilimumabu v kombinaci s nivolumabem FDA pro léčbu pacientů s metastazujícím MSI-H/MMR-D CRC (Sahin et al., 2019).

4.7 Signální dráha PI3K/Akt/mTOR a její ovlivnění

Osa signální dráhy PI3K/Akt/mTOR (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of the rapamycin) je jednou z drah, která hraje hlavní roli v regulaci buněčného růstu jak u normálních, tak u rakovinných buněk. Deregulace dráhy PI3K/Akt/mTOR se často podílí na iniciaci, progresi a metastázování CRC a hraje roli v rezistenci vůči lékům (Leiphraekpam et al., 2024).

PI3K patří do rodiny lipidových kináz asociovaných s plazmatickou membránou, které mohou fosforylovat 3' hydroxylovou skupinu fosfatidylinositolu a fosfoinositidu. PI3K jsou rozděleny do tří tříd, I, II a III, na základě jejich struktury a funkcí. PI3K třídy I jsou nejlépe charakterizované a obecně spojené s extracelulárními stimuly. Tato třída se dále dělí na třídu IA PI3K, která je aktivována receptorovými tyrosin-kinázami (RTK), receptory spřaženými s G proteinem (GPCR) a určitými onkoproteiny, jako je malý G-protein potkaní sarkomový virus (RAS), a třídu IB PI3K, která je regulována výhradně GPCR. PI3K třídy IA jsou rozděleny do tří podtříd (α , β a δ) a třída IB je označena jako γ . PI3K třídy IA se prokazatelně podílejí na lidské rakovině. Jsou to heterodimery obsahující regulační podjednotku (p85a, p55a, p50a, p85p a p555), společně označované jako p85, a katalytickou podjednotku (p110a, p110p a p1105). Tyto tři katalytické podjednotky jsou kódovány geny PIK3CA, PIK3CB a PIK3CD, a každá z nich tvoří dimer s regulační podjednotkou a moduluje aktivaci a subcelulární lokalizaci komplexu (Leiphraekpam et al., 2024).

Dráha PI3K je aktivována pomocí RTK v přísně kontrolovaném vícekrokovém procesu. Vazba ligandu aktivuje RTK, jako je receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR), receptor lidského epidermálního růstového faktoru (HER2), inzulínový receptor (IR), receptor inzulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF1R), receptor fibroblastového růstového faktoru (FGFR) atd. Tyto transmembránové receptory neaktivují, ani se přímo nevážou na PI3K. Místo toho fosforylují

adaptorové proteiny, jako jsou substráty inzulínového receptoru 1 a 2 (IRS1, IRS2) nebo členové rodiny RAS. Tyto adaptorové proteiny se pak vážou na aminoterminální doménu p85 regulační podjednotky PI3K, čímž zmírňují inhibici p110 a zároveň přeměňují heterodimer p85-p110 na membránově vázaný fosfatidylinositol-(4,5)-bisfosfát (PIP2). To spouští aktivaci PI3K a konverzi PIP2 na fosfatidylinositol-(3,4,5)-trifosfát (PIP3). PI3K může být také stimulován aktivovaným RAS vazbou přímo na Ras-vazebnou doménu v p110a. PIP3 může být inaktivován prostřednictvím defosforylace fosfatázou a homologem tenzinu (PTEN) (Leiphrakpam et al., 2024).

PIP3 generovaný PI3K se váže na Akt i fosfoinositid-dependentní kinázy 1 (PDK1) a indukuje jejich translokaci do plazmatické membrány. Tam PDK1 fosforyluje Akt kinázu, což vede k její částečné aktivaci. Tato modifikace Akt následně aktivuje mTORC1 přímou fosforylací a inaktivací PRAS40 (substrátu Akt bohatého na prolin 40 kDA) a TSC2 (proteinu 2 tuberózní sklerózy). Substráty mTORC1, ribozomální protein S6 kináza polypeptid 1 (S6K1) a eukaryotický translační iniciační faktor 4E vazebný protein 1 (4RBP1), pak fosforylují ribozomální protein S6 (S6/RPS6), čímž podporují syntézu proteinů a buněčnou proliferaci (Leiphrakpam et al., 2024).

Plné Akt aktivity je dosaženo fosforylací pomocí mTORC2. To vede k downstream substrátově specifické fosforylaci jak v cytoplazmě, tak v jádře. V normálních buňkách plně aktivovaná dráha PI3K/Akt/mTOR ovlivňuje mnoho intracelulárních drah, které regulují přežití buněk, proliferaci, růst, motilitu, metabolismus, syntézu proteinů, transkripci, apoptózu a angiogenezi (Leiphrakpam et al., 2024).

Signální dráha PI3K/Akt/mTOR je nezbytná pro přežití, proliferaci a růst buněk a je jednou z nejčastěji pozměněných drah u lidské rakoviny, což z ní činí slibný cíl pro léčbu rakoviny. Změny v signální dráze PI3K/Akt/mTOR zahrnují somatické mutace nebo amplifikace genů kódujících klíčové složky signální dráhy, jako jsou PI3KCA, AKT1, AKT2, a mTOR, nebo ztrátu PTEN. Rakovinné buňky, které obsahují mutaci nebo jinou změnu v signální dráze, jsou potenciálně citlivé na inhibitory PI3K, Akt a mTOR. Pro léčbu CRC v různých fázích klinického vývoje bylo zkoumáno několik léků zacílených na dráhu PI3K/Akt/mTOR, samostatně nebo v kombinaci (Leiphrakpam et al., 2024).

4.7.1 Inhibitory Pan-PI3K

Inhibitory pan-PI3K jsou kompetitivní inhibitory ATP, které se zaměřují na všechny izoformy (α , β , γ a δ) třídy IA PI3K u rakoviny (Leiphrakpam et al., 2024).

Buparlisib (BKM120) je perorální reverzibilní inhibitor pan-PI3Ks, který se zaměřuje na všechny čtyři izoformy třídy I PI3K (α , β , γ a δ) a nemá žádnou inhibiční aktivitu proti PI3K třídy III nebo mTOR (Maira et al., 2012). Buparlisib byl zkoumán v několika studiích fáze I. V jedné z nich byl studován buparlisib v kombinaci s panitumumabem, kdy byla prokázána snášenlivost, ale nedostatečná

účinnost u pacientů s pokročilým CRC KRAS wt (Goodwin et al., 2020; Leiphrakpam et al., 2024).

Copanlisib (BAY 80–6946) je intravenózní, silný a vysoce selektivní inhibitor pan-PI3K s převládající aktivitou proti izoformám p110 α a p110 δ (Liu et al., 2013). V několika studiích fáze I prokázal slibné účinky. V současné době probíhá studie fáze I/II (NCT03711058), která má vyhodnotit účinek copanlisibu v kombinaci s nivolumabem u relabujících nebo refrakterních solidních nádorů s expanzemi v MSS CRC (Jakubowski et al., 2020).

Mezi inhibitory pan-PI3K dále patří MEN1611, pictilisib (GDC-0941), pilaralisib (XL147), sonolisib (PX-866) a taselisib (GDC-0032). Použití pan-PI3K inhibitorů bylo omezeno kvůli nepříznivým farmakologickým událostem způsobeným mimocílovými účinky a následkům blokování všech izoform PI3K I. třídy, nezávisle na jejich roli v karcinogenezi (Bahrami et al., 2018; Leiphrakpam et al., 2024).

4.7.2 Izoformně specifické inhibitory PI3K

Izoformně specifické inhibitory PI3K selektivně inhibují p110 nebo katalytické podjednotky. Možnou výhodou izoformně specifických inhibitorů je zlepšená tolerance, která vede k úplnější cílové inhibici s menším počtem nežádoucích účinků (Leiphrakpam et al., 2024).

Alpelisib (BYL719) je perorální, vysoce selektivní inhibitor izoformy PI3K α s malou molekulou, který selektivně inhibuje p110 α (Fritsch et al., 2014). Alpelisib byl schválen FDA pro léčbu pokročilého PIK3CA mutovaného nádoru prsu (André et al., 2019). V současné době probíhá studie fáze I/II (NCT04753203) s alpelisibem a capecitabinem pro mCRC mutovaný PI3K (odkaz 12). Kromě toho proběhla studie (NCT01719380), která zjistila, že kombinovaná léčba enkorafenibem, cetuximabem a alpelisibem je tolerovatelná a poskytuje slibnou klinickou aktivitu u obtížně léčitelné populace pacientů s BRAF-mutantním mCRC (van Geel et al., 2017; Tabernero et al., 2016).

Serabelisib (TAK-117) je další účinný perorální inhibitor izoformy PI3K α (Juric et al., 2017). Studie fáze I/II (NCT05300048) kombinované terapie serabelisibu k léčbě pokročilých solidních nádorů s mutací PIK3CA v současné době probíhá (odkaz 13).

Další izoformně specifické inhibitory PI3K (inavolisib, parsacalisib) jsou také podrobovány klinickým studiím fáze I, případně II. Žádný se však zatím nedostal do dalších fází nebo ke schválení pro mCRC (Leiphrakpam et al., 2024).

4.7.3 Duální PI3K/mTOR inhibitory

Katalytické domény podjednotek p110 a mTOR jsou strukturálně podobné, protože všechny patří do rodiny kináz souvisejících s fosfatidylinositolkinázou. Jako duální inhibitory PI3K/mTOR jsou označovány ty inhibitory ve vývoji, které inhibují jak mTOR, tak katalytické podjednotky p110.

Ve srovnání s jinými inhibitory dráhy PI3K mohou duální inhibitory PI3K/mTOR inhibovat všechny katalytické izoformy PI3K, mTORC1 a mTORC2 a měly by tuto dráhu zcela zablokovat (Zoncu et al., 2011; Leiphrahpam et al., 2024).

Dactolisib (BEZ-235) je silný duální inhibitor PI3K/mTOR, který inhibuje aktivitu PI3K a mTOR kinázy vazbou na ATP-vazebné kapsy těchto enzymů (Maira et al., 2008). Jeho vývoj byl přerušen kvůli omezené klinické aktivitě a vysoce variabilním farmakokinetickým charakteristikám (Rodon et al., 2018).

Gedatolisib (PKI-587) je intravenózní, silný a vysoce selektivní duální inhibitor PI3K/mTOR (Shapiro et al., 2015). Nicméně studie fáze I (NCT01347866) kombinace gedatolisibu s irinotekanem nebo MEK inhibitorem ukázala omezenou aktivitu u pacientů s pokročilým nádorem (Wainberg et al., 2017).

Ani další duální inhibitory (samotolisib, voxtalisib) neprokázali v klinických studiích dostatečnou protinádorovou aktivitu (Azaro et al., 2021; Jänne et al., 2014; Schram et al., 2018).

4.7.4 Inhibitory Akt

Inhibitory Akt mohou být široce kategorizovány jako ATP-kompetitivní inhibitory, analogy fosfatidylinositolu a alosterické inhibitory (Bahrami et al., 2018). Očekává se, že rakoviny s mutacemi AKT1 a amplifikacemi AKT1 a AKT2 budou patřit mezi nejcitlivější na inhibitory Akt (Leiphrahpam et al., 2024).

MK-2206, perorální alosterický inhibitor všech izoform Akt, zabraňuje následné aktivaci substrátů Akt inhibicí translokace Akt do membrány (Janku et al., 2018). Studie fáze II (NCT01333475, NCT01802320) monoterapie MK-2206 nebo kombinace s inhibitory MEK u mCRC nedosáhly optimální úrovně cílové inhibice (Do et al., 2015; Dasari et al., 2016).

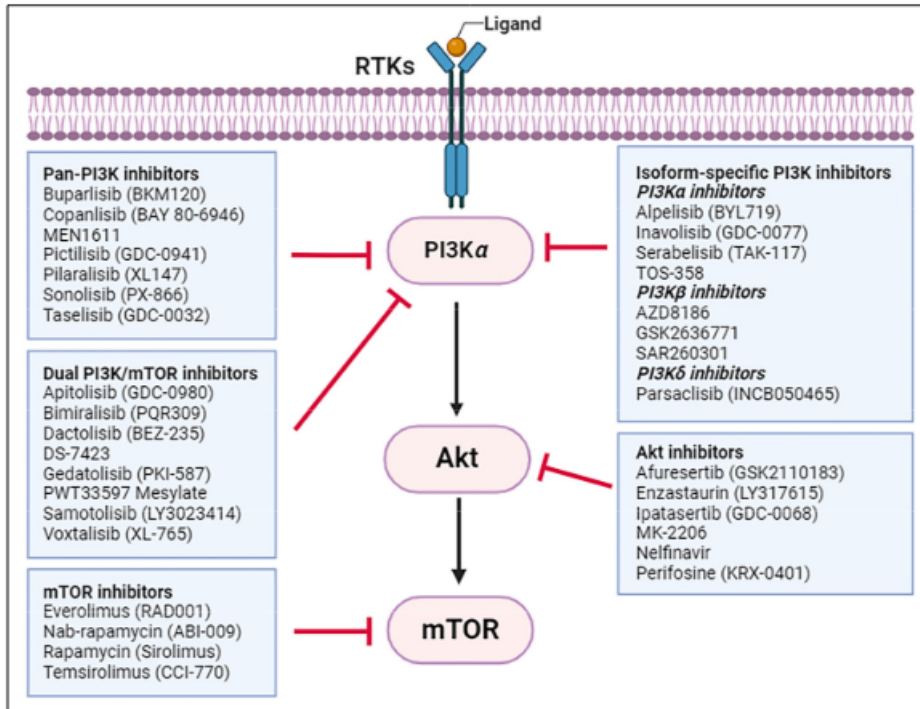
Perfosin je biologicky dostupná alkylfosfolipidová sloučenina podávaná perorálně, která inhibuje Akt fosforylaci (Kondapaka et al., 2003). Navzdory slibným údajům předchozích studií (Bendell et al., 2011), neprokázala studie fáze III XPECT (NCT01097018) žádný přínos v celkovém přežití u kombinace perifosinu a capecitabinu při léčbě refrakterního mCRC (Bendell et al., 2012).

4.7.5 Inhibitory mTOR

mTOR hraje kritickou roli v progresi nádoru zprostředkované signální osou PI3K/Akt/mTOR a je jedním z hlavních molekulárních cílů inhibitorů rakoviny zaměřujících se na tuto osu dráhy. Inhibitory mTOR lze klasifikovat jako rapamycin a jeho analogy (rapalogy), které blokují aktivitu mTORC1, a ATP-kompetitivní mTOR inhibitory, které inhibují mTORC1 i mTORC2 (Zoncu et al., 2011; Sebatini, 2006; Leiphrahpam et al., 2024).

Rapamycin vykazoval širokou protirakovinnou aktivitu; jeho klinickému vývoji však bránily jeho nepříznivé farmakokinetické vlastnosti. Rapalogy jako everolimus a temsirolimus byly schváleny pro léčbu rakoviny prsu,

neuroendokrinních nádorů a karcinomu ledvin. V současnosti nejsou pro léčbu CRC dostupné žádné inhibitory mTOR (Leiphrakpam et al., 2024). Sapanisertib (TAK-228), duální inhibitor TORC1/2, dosáhl slibných výsledků v preklinických studiích (Fricke et al., 2019). K určení plného potenciálu duálních inhibitorů TORC1/2 v léčbě CRC je zapotřebí další zkoumání v klinických studiích (Leiphrakpam et al., 2024).



Obr. 4: *Terapie cílená na PI3K/Akt/mTOR u CRC. Obrázek znázorňuje signální cestu PI3K/Akt/mTOR a specifické látky, které tuto cestu inhibují v konkrétních bodech, což je znázorněno červenými čarami (převzato z Leiphrakpam et al., 2024).*

5. Diskuze

Kolorektální karcinom, jako třetí nejčastější nádorové onemocnění, je stále podrobován zkoumání v různých studiích, s cílem nalézt co nejúčinnější léčbu. Ačkoliv pacienti s kolorektálním karcinomem v prvních stádiích mají docela vysokou šanci na uzdravení, pacienti s metastazujícím nebo neresekabilním nádorem už mají šance podstatně menší. Problémem také zůstává, že se příznaky objevují až u pokročilejších nádorů, proto pacienti mnohdy přichází už s nádorem ve vyšším stádiu.

Pokud pacient přichází s nádorem v prvních stádiích (I-II), pak s největší pravděpodobností podstoupí chirurgickou léčbu, která může být doplněna adjuvantní chemoterapií. Tato léčebná strategie je využívána po mnoho let, lékaři s ní mají dostatek zkušeností, a navíc není příliš finančně náročná.

Pacienti s metastazujícím kolorektálním karcinomem mají o poznání horší prognózu a v první řadě se u nich volí systémová léčba. Ačkoliv byl zavedený screeningový program pro včasný záchyt kolorektálního karcinomu a došlo k jistému poklesu incidence, jeho výsledky zcela nenaplnily očekávání a záchyt pacientů s pokročilým karcinomem je pořád vyšší, než by bylo vhodné.

Systémová léčba prošla za posledních dvacet let výrazným rozvojem. S postupným odhalováním signálních drah, které jsou zapojené do procesu karcinogeneze, a molekulárních podtypů kolorektálního karcinomu se mohli vyvinout látky přesně cílené na konkrétní regulační body nebo podtypy kolorektálního karcinomu.

Monoklonální protilátky proti EGFR jsou dnes široce využívány. Díky molekulárnímu testování bylo zjištěno, že jsou méně účinné u karcinomů s mutací BRAF a hlavně KRAS. Proto byly vyvinuty inhibitory tyrosinkináz přímo cílené na tyto mutace, jenže se ukázalo, že nádory dokáží inhibici BRAF nebo KRAS kinázy obejít zvýšenou signální aktivitou jiných drah, tudíž tyto cílené inhibitory nemají takový účinek, jak se předpokládalo. Aby se omezil tento mechanismus rezistence, začali se testovat kombinace protilátek proti EGFR s inhibitory BRAF nebo KRAS. Tyto kombinace prokázaly podstatně větší účinek, než měli jednotlivé látky v monoterapii. Dále se testují různé kombinační dvojice nebo také trojkombinace s jinými inhibitory tyrosinkináz s cílem najít tu nejúčinnější kombinaci.

Pro kolorektální karcinom je schválena také antiangiogenní léčba ve formě monoklonálních protilátek i TKI. Tyto látky nedosáhli takových účinků, jak se původně předpokládalo a momentálně je jich schváleno pět. V současné době jsou přesto nedílnou součástí terapie, jsou používány převážně u pacientů s mCRC, u kterých selhala předchozí léčba. Pouze bevacizumab je schválen i pro léčbu první linie. Nejnovější schválenou látkou je inhibitor tyrosinkinázy fruquintinib, který ve studiích prokázal značnou účinnost u pokročilého mCRC.

Monoklonální protilátky a inhibitory tyrosinkinázy zaměřené na inhibici HER-2 signální dráhy se využívají u kolorektálního karcinomu s nadměrnou expresí HER-2.

Ačkoliv byl prokázán přínos této terapie u dané populace pacientů, byla provedena studie, která zjistila její nedostatečné využívání v praxi.

Signální dráha PI3K/Akt/mTOR je důležitá pro přežití, proliferaci a růst buněk a je u karcinomů často zatížena somatickými mutacemi nebo amplifikací důležitých genů, proto je považována za slibný cíl pro léčbu. Nicméně inhibitory této signální dráhy jsou zatím v prvních fázích vývoje, výsledky jednotlivých studií se různí a u většiny látek nebyl prokázán dostatečný přínos, co se týče délky celkového přežití nebo protinádorové účinnosti.

K léčbě kolorektálního karcinomu se využívá také imunoterapie, která se zdá nejúčinnější u nádorů s MSI/MMRd. Za efektivní imunoterapeutické cíle jsou považovány kontrolní body imunitní reakce, jako je PD-1, PDL-1 a CTLA-4. Monoklonální protilátky proti uvedeným kontrolním bodům jsou schváleny a používají se k léčbě kolorektálních karcinomů s MSI/MMRd.

Nově vyvinuté látky s sebou přináší také možnost perorálního podávání. Pro pacienty to může být pohodlnější alternativa, kdy nebudou muset docházet na infuze, ale vezmou si pouze tabletu. Na druhou stranu u pacientů, kteří berou hodně léků, nebo mají problémy s polykáním prášků, může být vhodnější podávání infuze.

Myslím si, že největším posunem v terapii kolorektálního karcinomu bylo zavedení molekulárního testování a následný vývoj cílené léčby. To umožňuje pacientům dostat se dříve ke správné a účinné terapii, čímž se může výrazně zlepšit jejich prognóza. Budoucnost vidím v kombinacích různých cílených léčiv, které podle dosud provedených studií většinou mají vyšší úspěšnost než monoterapie, protože dokážou obejít určitou rezistenci, která spočívá ve zvýšené signální aktivitě jiných drah při inhibici jedné kinázy v dané signální dráze.

6. Závěr

Kolorektální karcinom je časté nádorové onemocnění, které je předmětem mnoha studií. Kromě chirurgické léčby a chemoterapie se v posledních letech přistoupilo k používání cílených inhibitorů, ať už monoklonálních protilátek nebo inhibitorů tyrosinkinázy. Vývoj nových látek je dlouhý proces, který není vždy zakončen schválením nového léčiva. Některé nové látky se potýkají s nedostatečnou účinností v klinických studiích nebo některými rezistenčními mechanismy. Nejnovějším léčivem schváleným pro léčbu kolorektálního karcinomu je inhibitor tyrosinkinázy fruquintinib, který je zaměřený proti VEGFR. Poměrně nová je také schválená kombinace encorafenibu (inhibitor BRAF) s cetuximabem (anti-EGFR mAb), nebo kombinace trastuzumabu s tucatinibem pro pacienty s CRC exprimujícím HER-2. Existují také léčiva, která ve studiích prokázala jistou účinnost, ale zatím nejsou schválena pro použití u pacientů s CRC, jako je vemurafenib (inhibitor BRAF) nebo sotorasib (inhibitor KRAS). Další výzkum v oblasti kolorektálního karcinomu je nezbytný k nalezení vhodné léčby pro všechny skupiny pacientů s kolorektálním karcinomem.

7. Literatura

- Aiman W, Ali MA, Jumean S, Asfeen U, Garcia J, Quirem M, Ahmad A, Rayad MN, Alkhlaifat O, Al Omour B, Chemarathi VS, Maroules M, Guron G, Shaaban H. BRAF Inhibitors in BRAF-Mutated Colorectal Cancer: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2023; 13(1):113. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10779564/>. Přístup 13. 4. 2024
- Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Wolff RA. Extended RAS testing in metastatic colorectal cancer-Refining the predictive molecular biomarkers. *J Gastrointest Oncol.* 2015; 6(3):314-21. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4397245/>. Přístup 12. 4. 2024
- Amodio V, Yaeger R, Arcella P, Cancelliere C, Lamba S, Lorenzato A, Arena S, Montone M, Mussolin B, Bian Y, Whaley A, Pinnelli M, Murciano-Goroff YR, Vakiani E, Valeri N, Liao WL, Bhalkikar A, Thyparambil S, Zhao HY, de Stanchina E, Marsoni S, Siena S, Bertotti A, Trusolino L, Li BT, Rosen N, Di Nicolantonio F, Bardelli A, Misale S. EGFR Blockade Reverts Resistance to KRASG12C Inhibition in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2020; 10(8):1129-1139. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416460/>. Přístup 12. 4. 2024
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20):1929-1940. Dostupné na URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1813904?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Přístup 15. 4. 2024
- Azaro A, Massard C, Tap WD, Cassier PA, Merchan J, Italiano A, Anderson B, Yuen E, Yu D, Oakley G 3rd, Benhadji KA, Pant S. A phase 1b study of the Notch inhibitor crenigacestat (LY3039478) in combination with other anticancer target agents (taladegib, LY3023414, or abemaciclib) in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Invest New Drugs.* 2021; 39(4):1089-1098. Dostupné na URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-021-01094-6>. Přístup 14. 4. 2024
- Bahrami A, Khazaei M, Hasanzadeh M, ShahidSales S, Joudi Mashhad M, Farazestanian M, Sadeghnia HR, Rezayi M, Maftouh M, Hassanian SM, Avan A. Therapeutic Potential of Targeting PI3K/AKT Pathway in Treatment of Colorectal Cancer: Rational and Progress. *J Cell Biochem.* 2018; 119(3):2460-2469. Dostupné na URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.25950>. Přístup 13. 4. 2024
- BAUER, Jan. *Metastazující kolorektální karcinom: nová paradigmatata, nové výzvy.* Praha: Maxdorf, [2022]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-730-3.
- Baysal H, De Pauw I, Zaryouh H, Peeters M, Vermorken JB, Lardon F, De Waele J, Wouters A. The Right Partner in Crime: Unlocking the Potential of the Anti-EGFR Antibody Cetuximab via Combination With Natural Killer Cell Chartering

Immunotherapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2021; 12:737311. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453198/>. Přístup 12. 4. 2024

Bekaii-Saab TS, Lach K, Hsu LI, Siadak M, Stecher M, Ward J, Beckerman R, Strickler JH. Impact of Anti-EGFR Therapies on HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *Oncologist.* 2023; 28(10):885-893. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10546818/>. Přístup 15. 4. 2024

Bendell JC, Ervin TJ, Senzer NN, Richards DA, Firdaus I, Lockhart AC, Cohn AL, Saleh MN, Gardner LR, Sportelli P, Eng C. Results of the X-PECT study: A phase III randomized double-blind, placebo-controlled study of perifosine plus capecitabine (P-CAP) versus placebo plus capecitabine (CAP) in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO.* 2012; 30:LBA3501-LBA3501. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2012.30.18_suppl.lba3501. Přístup 14. 4. 2024

Bendell JC, Nemunaitis J, Vukelja SJ, Hagenstad C, Campos LT, Hermann RC, Sportelli P, Gardner L, Richards DA. Randomized placebo-controlled phase II trial of perifosine plus capecitabine as second- or third-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(33):4394-400. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.36.1980?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Přístup 14. 4. 2024

Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Farkas L, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Johung KL, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Gurski LA. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19(3):329-359. Dostupné na URL: <https://jncn.org/view/journals/jncn/19/3/article-p329.xml>. Přístup 14. 4. 2024

Bertotti A, Papp E, Jones S, Adleff V, Anagnostou V, Lupo B, Sausen M, Phallen J, Hruban CA, Tokheim C, Niknafs N, Nesselbush M, Lytle K, Sassi F, Cottino F, Migliardi G, Zanella ER, Ribero D, Russolillo N, Mellano A, Muratore A, Paraluppi G, Salizzoni M, Marsoni S, Kragh M, Lantto J, Cassingena A, Li QK, Karchin R, Scharpf R, Sartore-Bianchi A, Siena S, Diaz LA Jr, Trusolino L, Velculescu VE. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature.* 2015; 526(7572):263-7. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878148/>. Přístup 12. 4. 2024

Bever KM, Le DT. An Expanding Role for Immunotherapy in Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15(3):401-410. Dostupné na URL: <https://jncn.org/view/journals/jncn/15/3/article-p401.xml>. Přístup 16. 4. 2024

Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, Beier F, Duecker K, van Krieken JH, Tejpar S. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS

mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51(10):1243-52. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508202/>. Přístup 12. 4. 2024

Buchler T. Microsatellite Instability and Metastatic Colorectal Cancer - A Clinical Perspective. *Front Oncol*. 2022; 12:888181. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9097548/>. Přístup 16. 4. 2024

Casak SJ, Horiba MN, Yuan M, Cheng J, Lemery SJ, Shen YL, Fu W, Moore JN, Li Y, Bi Y, Auth D, Fesenko N, Kluetz PG, Pazdur R, Fashoyin-Aje LA. FDA Approval Summary: Tucatinib with Trastuzumab for Advanced Unresectable or Metastatic, Chemotherapy Refractory, HER2-Positive RAS Wild-Type Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2023; 29(21):4326-4330. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10722550/>. Přístup 15. 4. 2024

Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34(1):10-32. Dostupné na URL: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext). Přístup Cohen R, Taieb J, Fiskum J, Yothers G, Goldberg R, Yoshino T, Alberts S, Allegra C, de Gramont A, Seitz JF, O'Connell M, Haller D, Wolmark N, Erlichman C, Zaniboni A, Lonardi S, Kerr R, Grothey A, Sinicrope FA, André T, Shi Q. Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials. *J Clin Oncol*. 2021; 39(6):642-651. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8189604/>. Přístup 16. 4. 2024

Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, Hamid O, Messersmith WA, Daud A, Kurzrock R, Pierobon M, Sun P, Cunningham E, Little S, Orford K, Motwani M, Bai Y, Patel K, Venook AP, Kopetz S. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(34):4023-31. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669588/>. Přístup 13. 4. 2024

Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, Yao J, García-Alfonso P, Kocsis J, Cubillo Gracian A, Sartore-Bianchi A, Satoh T, Randrian V, Tomasek J, Chong G, Paulson AS, Masuishi T, Jones J, Csösz T, Cremolini C, Ghiringhelli F, Shergill A, Hochster HS, Krauss J, Bassam A, Ducreux M, Elme A, Faugeras L, Kasper S, Van Cutsem E, Arnold D, Nanda S, Yang Z, Schelman WR, Kania M, Tabernero J, Eng C; FRESCO-2 Study Investigators. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2023; 402(10395):41-53. Dostupné na URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00772-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00772-9/abstract). Přístup 14. 4. 2024

Dasari A, Overman MJ, Fogelman DR, Kee BK, Menter D, Raghav KPS, Morris VK, Oh J, Wu J, Jiang Z, Tian F, Adam L, Brimer M, Morris J, Meric-Bernstam F, Kopetz S. A phase II and co-clinical study of an AKT inhibitor in patients (pts) with biomarker-

enriched, previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO*. 2016; 34:3563-3563. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3563. Přístup 13. 4. 2024

DeStefanis RA, Kratz JD, Emmerich PB, Deming DA. Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Current Standards and Novel Agents in Review. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2019;15(2):61-69. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528813/>. Přístup 8. 4. 2024

Do K, Speranza G, Bishop R, Khin S, Rubinstein L, Kinders RJ, Datiles M, Eugeni M, Lam MH, Doyle LA, Doroshov JH, Kummar S. Biomarker-driven phase 2 study of MK-2206 and selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in patients with colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2015; 33(3):720-8. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709950/>. Přístup 13. 4. 2024

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F, Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(7):1346-1355. Dostupné na URL: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)36692-X/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)36692-X/fulltext). Přístup 12. 4. 2024

Duan F, Duitama J, Al Seesi S, Ayres CM, Corcelli SA, Pawashe AP, Blanchard T, McMahon D, Sidney J, Sette A, Baker BM, Mandoiu II, Srivastava PK. Genomic and bioinformatic profiling of mutational neoepitopes reveals new rules to predict anticancer immunogenicity. *J Exp Med*. 2014; 211(11):2231-48. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4203949/>. Přístup 16. 4. 2024

Elez E, Kopetz S, Tabernero J, Bekaii-Saab T, Taieb J, Yoshino T, Manji G, Fernandez K, Abbattista A, Zhang X, Morris VK. SEAMARK: phase II study of first-line encorafenib and cetuximab plus pembrolizumab for MSI-H/dMMR BRAFV600E-mutant mCRC. *Future Oncol*. 2024; 20(11):653-663. Dostupné na URL: https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2022-1249?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org. Přístup 2. 5. 2024

Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, Falchook GS, Han SW, Heinemann V, Muro K, Strickler JH, Hong DS, Denlinger CS, Girotto G, Lee MA, Henry H, Tran Q, Park JK, Ngarmchamnanrith G, Prenen H, Price TJ. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(1):115-124. Dostupné na URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00605-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00605-7/abstract). Přístup 12. 4. 2024

Ferris RL, Lenz HJ, Trotta AM, García-Foncillas J, Schulten J, Audhuy F, Merlano M, Milano G. Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation. *Cancer Treat Rev*. 2018; 63:48-60. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505164/>. Přístup 12. 4. 2024

Franke AJ, Skelton WP, Starr JS, Parekh H, Lee JJ, Overman MJ, Allegra C, George TJ. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(11):1131-1141. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6855933/>. Přístup 16. 4. 2024

Fricke SL, Payne SN, Favreau PF, Kratz JD, Pasch CA, Foley TM, Yueh AE, Van De Hey DR, Depke MG, Korkos DP, Sha GC, DeStefanis RA, Clipson L, Burkard ME, Lemmon KK, Parsons BM, Kenny PA, Matkowskyj KA, Newton MA, Skala MC, Deming DA. MTORC1/2 Inhibition as a Therapeutic Strategy for PIK3CA Mutant Cancers. *Mol Cancer Ther.* 2019; 18(2):346-355. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6363831/>. Přístup 14. 4. 2024

Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, Schnell C, Reddy A, Liu M, Kauffmann A, Guthy D, Erdmann D, De Pover A, Furet P, Gao H, Ferretti S, Wang Y, Trappe J, Brachmann SM, Maira SM, Wilson C, Boehm M, Garcia-Echeverria C, Chene P, Wiesmann M, Cozens R, Lehar J, Schlegel R, Caravatti G, Hofmann F, Sellers WR. Characterization of the novel and specific PI3K α inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. *Mol Cancer Ther.* 2014; 13(5):1117-29. Dostupné na URL: <https://aacrjournals.org/mct/article/13/5/1117/91923/Characterization-of-the-Novel-and-Specific-PI3K>. Přístup 13. 4. 2024

Fu X, Ying J, Yang L, Fang W, Han W, Hu H, Zhang S, Yuan Y. Dual targeted therapy with pyrotinib and trastuzumab for HER2-positive advanced colorectal cancer: A phase 2 trial. *Cancer Sci.* 2023; 114(3):1067-1074. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986078/>. Přístup 15. 4. 2024

Goodwin R, Jonker D, Chen E, Kennecke H, Cabanero M, Tsao MS, Vickers M, Bohemier C, Lim H, Ritter H, Tu D, Seymour L. A phase Ib study of a PI3Kinase inhibitor BKM120 in combination with panitumumab in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2020 Aug;38(4):1077-1084. Dostupné na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506897/>. Přístup 14. 4. 2024

Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863):303-12. Dostupné na URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61900-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61900-X/abstract). Přístup 14. 4. 2024

Guerrero RM, Labajos VA, Ballena SL, Macha CA, Lezama MS, Roman CP, Beltran PM, Torrejon AF. Targeting BRAF V600E in metastatic colorectal cancer: where are we today? *Ecancermedicallscience.* 2022; 16:1489. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9934973/>. Přístup 13. 4. 2024

Gupta R, Garrett-Mayer E, Halabi S, Mangat PK, D'Andre SD, Meiri E, Shrestha S, Warren SL, Ranasinghe S, Schilsky RL. Pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2 amplification or overexpression:

- Results from the TAPUR Study. *JCO*. 2020; 38:132-132. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.132. Přístup 15. 4. 2024
- Hansen TF, Qvortrup C, Pfeiffer P. Angiogenesis Inhibitors for Colorectal Cancer. A Review of the Clinical Data. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(5):1031. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957514/>. Přístup 14. 4. 2024
- Hashimoto T, Otsu S, Hironaka S, Takashima A, Mizusawa J, Kataoka T, Fukuda H, Tsukamoto S, Hamaguchi T, Kanemitsu Y. Phase II biomarker identification study of anti-VEGF agents with FOLFIRI for pretreated metastatic colorectal cancer. *Future Oncol*. 2023; 19(23):1593-1600. Dostupné na URL: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2023-0097?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Přístup 14. 4. 2024
- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Moehler M, Scheithauer W, Held S, Miller-Phillips L, Modest DP, Jung A, Kirchner T, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2021; 124(3):587-594. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851157/>. Přístup 12. 4. 2024
- Hummel M, Hegewisch-Becker S, Neumann JHL, Vogel A. BRAF testing in metastatic colorectal carcinoma and novel, chemotherapy-free therapeutic options. *Pathologe*. 2021; 42(Suppl 1):98-109. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8571135/>. Přístup 13. 4. 2024
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23):2335-42. Dostupné na URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa032691?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Přístup 14. 4. 2024
- Chen S, Li X, Chen R, Yin M, Zheng Q. Cetuximab intensifies the ADCC activity of adoptive NK cells in a nude mouse colorectal cancer xenograft model. *Oncol Lett*. 2016; 12(3):1868-1876. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998150/>. Přístup 12. 4. 2024
- IHNÁT, Peter. Karcinom rekta: od diagnózy po multidisciplinární léčbu. Praha: Grada Publishing, 2021. ISBN 978-80-271-3219-5.
- Inoue Y, Hazama S, Suzuki N, Tokumitsu Y, Kanekiyo S, Tomochika S, Tsunedomi R, Tokuhisa Y, Iida M, Sakamoto K, Takeda S, Ueno T, Yoshino S, Nagano H. Cetuximab strongly enhances immune cell infiltration into liver metastatic sites in colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2017; 108(3):455-460. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378263/>. Přístup 12. 4. 2024

- Jacobsen A, Siebler J, Grützmann R, Stürzl M, Naschberger E. Blood Vessel-Targeted Therapy in Colorectal Cancer: Current Strategies and Future Perspectives. *Cancers* (Basel). 2024; 16(5):890. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10930912/>. Přístup 14. 4 2024
- Jakubowski Ch, Collins NB, Sugar EA, Berg M, Cao H, Giannakis M, Jaffee EM, Azad NS. A phase I/II study of PI3Kinase inhibition with copanlisib combined with the anti-PD-1 antibody nivolumab in relapsed/refractory solid tumors with expansions in MSS colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38:TPS4114. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS4114. Přístup 15. 4. 2024
- Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(5):273-291. Dostupné na URL: <https://www.nature.com/articles/nrelinonc.2018.28>. Přístup 13. 4. 2024
- Jänne PA, Cohen RB, Laird AD, Macé S, Engelman JA, Ruiz-Soto R, Rockich K, Xu J, Shapiro GI, Martinez P, Felip E. Phase I safety and pharmacokinetic study of the PI3K/mTOR inhibitor SAR245409 (XL765) in combination with erlotinib in patients with advanced solid tumors. *J Thorac Oncol.* 2014; 9(3):316-23. Dostupné na URL: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)30213-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)30213-6/fulltext). Přístup 14. 4. 2024
- Johnston SR, Leary A. Lapatinib: a novel EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor for cancer. *Drugs Today (Barc).* 2006;42(7):441-53. Dostupné na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894399/>. Přístup 15. 4. 2024
- Juric D, de Bono JS, LoRusso PM, Nemunaitis J, Heath EI, Kwak EL, Mercadé TM, Geuna E, de Miguel-Luken MJ, Patel Ch, Kuida K, Sankoh S, Westin EH, Zohren F, Shou Y, Tabernero J. A First-in-Human, Phase I, Dose-Escalation Study of TAK-117, a Selective PI3K α Isoform Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Malignancies. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(17):5015–5023. Dostupné na URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/23/17/5015/122877/A-First-in-Human-Phase-I-Dose-Escalation-Study-of>. Přístup 13. 4 2024
- Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(1):60-5. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.10.066?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Přístup 14. 4. 2024
- Kasi PM, Afable MG, Herting C, Lukanowski M, Jin Z. Anti-EGFR Antibodies in the Management of Advanced Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2023 ;28(12):1034-1048. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11025386/>. Přístup 12. 4. 2024
- KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén, c2002. ISBN 80-7262-151-3.
- Kondapaka SB, Singh SS, Dasmahapatra GP, Sausville EA, Roy KK. Perifosine, a novel alkylphospholipid, inhibits protein kinase B activation. *Mol Cancer Ther.* 2003;

2(11):1093-103. Dostupné na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14617782/>.
Přístup 14. 4. 2024

Kopetz S, Bekaii-Saab TS, Yoshino T, Chung ChH, Zhang X, Tabernero J. SEAMARK: Randomized phase 2 study of pembrolizumab + encorafenib + cetuximab versus pembrolizumab alone for first-line treatment of BRAF V600E-mutant and microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC). *JCO*. 2022; 40:TPS3634-TPS3634. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS3634. Přístup 12. 4. 2024

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(17):1632-1643. Dostupné na URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908075?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Přístup 13. 4. 2024

Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, Lenz HJ, Magliocco AM, Maru D, Yan Y, Lanman R, Manyam G, Hong DS, Sorokin A, Atreya CE, Diaz LA, Allegra C, Raghav KP, Wang SE, Lieu CH, McDonough SL, Philip PA, Hochster HS. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol*. 2021; 39(4):285-294. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8462593/>. Přístup 13. 4. 2024

Kuboki Y, Yaeger R, Fakih MG, Strickler JH, Masuishi T, Kim EJ, Bestvina CM, Langer CJ, Krauss JC, Puri S, Cardona P, Chan E, Tran Q, Hong DS. 315O Sotorasib in combination with panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer: Safety and efficacy for phase Ib full expansion cohort. *Annals of oncology*. 2022; 33(7):680-681. Dostupné na URL: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)02304-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)02304-3/fulltext). Přístup 12. 4. 2024

Kumar R, Crouthamel MC, Rominger DH, Gontarek RR, Tummino PJ, Levin RA, King AG. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer*. 2009; 101(10):1717-23. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768111/>. Přístup 14. 4. 2024

Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubner BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 372(26):2509-20. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481136/>. Přístup 16. 4. 2024

Lee MKC, Loree JM. Current and emerging biomarkers in metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2019; 26(Suppl 1):S7-S15. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6878935/>. Přístup 12. 4. 2024

Leiphrakpam PD, Are C. PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway as a Target for Colorectal Cancer Treatment. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(6):3178. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10970097/>. Přístup 12. 4. 2024

Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med*. 2017; 377(15):1409-1412. Dostupné na URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1709968?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Přístup 16. 4. 2024

Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, Yang L, Deng Y, Chen ZD, Zhong H, Pan H, Guo W, Shu Y, Yuan Y, Zhou J, Xu N, Liu T, Ma D, Wu C, Cheng Y, Chen D, Li W, Sun S, Yu Z, Cao P, Chen H, Wang J, Wang S, Wang H, Fan S, Hua Y, Su W. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(24):2486-2496. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6583690/>. Přístup 14. 4. 2024

Liu N, Rowley BR, Bull CO, Schneider C, Haegebarth A, Schatz CA, Fracasso PR, Wilkie DP, Hentemann M, Wilhelm SM, Scott WJ, Mumberg D, Ziegelbauer K. BAY 80-6946 is a highly selective intravenous PI3K inhibitor with potent p110 α and p110 δ activities in tumor cell lines and xenograft models. *Mol Cancer Ther*. 2013; 12(11):2319-30. Dostupné na URL: <https://aacrjournals.org/mct/article/12/11/2319/91576/BAY-80-6946-Is-a-Highly-Selective-Intravenous-PI3K>. Přístup 14. 4. 2024

Lo Nigro C, Macagno M, Sangiolo D, Bertolaccini L, Aglietta M, Merlano MC. NK-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in solid tumors: biological evidence and clinical perspectives. *Ann Transl Med*. 2019; 7(5):105. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6462666/>. Přístup 12. 4. 2024

Maira SM, Pecchi S, Huang A, Burger M, Knapp M, Sterker D, Schnell C, Guthy D, Nagel T, Wiesmann M, Brachmann S, Fritsch C, Dorsch M, Chène P, Shoemaker K, De Pover A, Menezes D, Martiny-Baron G, Fabbro D, Wilson CJ, Schlegel R, Hofmann F, García-Echeverría C, Sellers WR, Voliva CF. Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther*. 2012 Feb; 11(2):317-28. Dostupné na URL: <https://aacrjournals.org/mct/article/11/2/317/91391/Identification-and-Characterization-of-NVP-BKM120>. Přístup 12. 4. 2024

Maira SM, Stauffer F, Brueggen J, Furet P, Schnell Ch, Fritsch Ch, Brachmann S, Chène P, De Pover A, Shoemaker K, Fabbro D, Gabriel D, Simonen M, Murphy L, Finan P, Sellers W, García-Echeverría C. Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor with potent in vivo antitumor activity. *Mol Cancer Ther*. 2008; 7(7): 1851–1863. Dostupné na URL:

<https://aacrjournals.org/mct/article/7/7/1851/93148/Identification-and-characterization-of-NVP-BEZ235>. Přístup 14. 4. 2024

Malla M, Loree JM, Kasi PM, Parikh AR. Using Circulating Tumor DNA in Colorectal Cancer: Current and Evolving Practices. *J Clin Oncol*. 2022; 40(24):2846-2857.

Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9390824/>. Přístup 12. 4. 2024

Mao M, Tian F, Mariadason JM, Tsao CC, Lemos R Jr, Dayyani F, Gopal YN, Jiang ZQ, Wistuba II, Tang XM, Bornman WG, Bollag G, Mills GB, Powis G, Desai J, Gallick GE, Davies MA, Kopetz S. Resistance to BRAF inhibition in BRAF-mutant colon cancer can be overcome with PI3K inhibition or demethylating agents. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(3):657-67. Dostupné na URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563727/>. Přístup 13. 4. 2024

Meric-Bernstam F, Beeram M, Hamilton E, Oh DY, Hanna DL, Kang YK, Elimova E, Chaves J, Goodwin R, Lee J, Nabell L, Rha SY, Mayordomo J, El-Khoueiry A, Pant S, Raghav K, Kim JW, Patnaik A, Gray T, Davies R, Ozog MA, Woolery J, Lee KW. Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: a phase 1, dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol*. 2022; 23(12):1558-1570. Dostupné na URL:

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00621-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00621-0/abstract). Přístup 15. 4. 2024

Morris VK, Guthrie KA, Kopetz S, Breakstone R, Karasic TB, Hu ZI, Bellasea S, Fakih M, Gholami S, Gold PJ, Philip PA. Randomized phase II trial of encorafenib and cetuximab with or without nivolumab for patients with previously treated, microsatellite stable, BRAFV600E metastatic and/or unresectable colorectal cancer: SWOG S2107. *JCO*. 2023; 41:TPS265-TPS265. Dostupné na URL:

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.TPS265. Přístup 12. 4. 2024

Mundade R, Imperiale TF, Prabhu L, Loehrer PJ, Lu T. Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. *Oncoscience*. 2014; 1(6):400-6. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284625/>. Přístup: 15. 4. 2024

Otsu S, Hironaka S. Current Status of Angiogenesis Inhibitors as Second-Line Treatment for Unresectable Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(18):4564.

Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10526327/>. Přístup 14. 4. 2024

Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, Ledezne JM, Cao ZA, Kamble S, Kopetz S, André T. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(8):773-779. Dostupné na URL:

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.76.9901?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Přístup 16. 4. 2024

Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledezne JM, Maglente GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9):1182-1191. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6207072/>. Přístup 16. 4. 2024

Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012; 49(3):151-7. Dostupné na URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22368298/>. Přístup 13. 4. 2024

PETRUŽELKA, Luboš. *Kolorektální karcinom*. Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., [2018]. Farmakoterapie. ISBN 978-80-906589-7-4.

Qi X, Shi Q, Xuhong J, Zhang Y, Jiang J. Pyrotinib-based therapeutic approaches for HER2-positive breast cancer: the time is now. *Breast Cancer Res.* 2023; 25:113. Dostupné na URL: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-023-01694-5#Fig1>. Přístup 15. 4. 2024

Raghav K, Loree JM, Morris JS, Overman MJ, Yu R, Meric-Bernstam F, Menter D, Korphaisarn K, Kee B, Muranyi A, Singh S, Routbort M, Chen K, Shaw KRM, Katkhuda R, Shanmugam K, Maru D, Fakih M, Kopetz S. Validation of HER2 Amplification as a Predictive Biomarker for Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2019; 3:1-13. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.18.00226?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Přístup 15. 4. 2024

Raghav KPS, Siena S, Takashima A, Kato T, Van Den Eynde M, Di Bartolomeo M, Komatsu Y, Kawakami H, Peeters M, Andre T, Lonardi S, Yamaguchi K, Tie J, Castro CG, Strickler JH, Barrios D, Yan Q, Kamio T, Kobayashi K, Yoshino T. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. *JCO.* 2023; 41:3501-3501. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3501. Přístup 15. 4. 2024

Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(3):247-57. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584639/>. Přístup 16. 4. 2024

Rodon J, Pérez-Fidalgo A, Krop IE, Burris H, Guerrero-Zotano A, Britten CD, Becerra C, Schellens J, Richards DA, Schuler M, Abu-Khalaf M, Johnson FM, Ranson M, Edenfield J, Silva AP, Hackl W, Quadt C, Demanse D, Duval V, Baselga J. Phase 1/1b dose escalation and expansion study of BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, in patients with advanced solid tumors including patients with advanced breast cancer.

Cancer Chemother Pharmacol. 2018; 82(2):285-298. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286256/>. Přístup 14. 4. 2024

Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, Boccaccino A, Morano F, Brugia M, Pozzo C, Marmorino F, Bergamo F, Tamburini E, Passardi A, Randon G, Murgioni S, Borelli B, Buonadonna A, Giordano M, Fontanini G, Conca V, Formica V, Aglietta M, Bordonaro R, Aprile G, Masi G, Boni L, Cremolini C. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. *J Clin Oncol.* 2022; 40(25):2878-2888. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9426812/>. Přístup 12. 4. 2024

Sabatini D. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6:729–734. Dostupné na URL: <https://www.nature.com/articles/nrc1974#citeas>. Přístup 14. 4. 2024

Sahin IH, Akce M, Alese O, Shaib W, Lesinski GB, El-Rayes B, Wu C. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of MSI-H/MMR-D colorectal cancer and a perspective on resistance mechanisms. *Br J Cancer.* 2019; 121(10):809-818. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6889302/>. Přístup 16. 4. 2024

Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20):3219-26. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903323/>. Přístup 16. 4. 2024

Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, Fenocchio E, Tosi F, Ghezzi S, Leone F, Bergamo F, Zagonel V, Ciardiello F, Ardizzoni A, Amatu A, Bencardino K, Valtorta E, Grassi E, Torri V, Bonoldi E, Sapino A, Vanzulli A, Regge D, Cappello G, Bardelli A, Trusolino L, Marsoni S, Siena S. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open.* 2020; 5(5):e000911. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523198/>. Přístup 15. 4. 2024

Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, Zagonel V, Leone F, Depetris I, Martinelli E, Troiani T, Ciardiello F, Racca P, Bertotti A, Siravegna G, Torri V, Amatu A, Ghezzi S, Marrapese G, Palmeri L, Valtorta E, Cassingena A, Lauricella C, Vanzulli A, Regge D, Veronese S, Comoglio PM, Bardelli A, Marsoni S, Siena S. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6):738-746. Dostupné na URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)00150-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)00150-9/abstract). Přístup 15. 4. 2024

Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, Kopetz SE, Lieu C, Lindor NM, Minsky BD, Monzon FA, Sargent

DJ, Singh VM, Willis J, Clark J, Colasacco C, Rumble RB, Temple-Smolkin R, Ventura CB, Nowak JA. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017; 35(13):1453-1486. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.9807?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Přístup 12. 4. 2024

Shapiro GI, Bell-McGuinn KM, Molina JR, Bendell J, Spicer J, Kwak EL, Pandya SS, Millham R, Borzillo G, Pierce KJ, Han L, Houk BE, Gallo JD, Alsina M, Braña I, Tabernero J. First-in-Human Study of PF-05212384 (PKI-587), a Small-Molecule, Intravenous, Dual Inhibitor of PI3K and mTOR in Patients with Advanced Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(8):1888-95. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4508327/>. Přístup 13. 4 2024

Schram AM, Gandhi L, Mita MM, Damstrup L, Campana F, Hidalgo M, Grande E, Hyman DM, Heist RS. A phase Ib dose-escalation and expansion study of the oral MEK inhibitor pimasertib and PI3K/MTOR inhibitor voxalisib in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2018; 119(12):1471-1476. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288157/>. Přístup 14. 4. 2024

Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, Yamaguchi K, Nishina T, Fakih M, Elez E, Rodriguez J, Ciardiello F, Komatsu Y, Esaki T, Chung K, Wainberg Z, Sartore-Bianchi A, Saxena K, Yamamoto E, Bako E, Okuda Y, Shahidi J, Grothey A, Yoshino T; DESTINY-CRC01 investigators. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6):779-789. Dostupné ne URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204521000863>. Přístup 15. 4. 2024

Strickler JH, Cercek A, Siena S, André T, Ng K, Van Cutsem E, Wu C, Paulson AS, Hubbard JM, Coveler AL, Fountzilias C, Kardosh A, Kasi PM, Lenz HJ, Ciombor KK, Elez E, Bajor DL, Cremolini C, Sanchez F, Stecher M, Feng W, Bekaii-Saab TS; MOUNTAINEER investigators. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023(a); 24(5):496-508. Dostupné na URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00150-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00150-X/abstract). Přístup 15. 4. 2024

Strickler JH, Hsu LI, Wright P, Stecher M, Siadak MF, Palanca-Wessels MC, Yu J, Zhang N, Espenschied CR, Lang K, Bekaii-Saab TS. Real-World Treatment Patterns in Patients With HER2-Amplified Metastatic Colorectal Cancer: A Clinical-Genomic Database Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023(b); 21(8):805-812.e1. Dostupné na URL: <https://jncn.org/view/journals/jncn/21/8/article-p805.xml>. Přístup 15. 4. 2024

Sweeney CJ, Hainsworth JD, Bose R, Burris HA, Kurzrock R, Swanton C, Friedman CF, Spigel DR, Szado T, Schulze K, Price R, Malato J, Lo AA, Levy J, Wang Y, Yu W,

Meric-Bernstam F. MyPathway Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Basket Study: Pertuzumab + Trastuzumab Treatment of a Tissue-Agnostic Cohort of Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Altered Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2024; 42(3):258-265. Dostupné na URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10824375/>. Přístup 15. 4. 2024

Tabernero J, Bendell J, Corcoran R, Kopetz S, Lee J, Davis M, Christensen J, Chi A, Kheoh T, Yaeger R. P-71 KRYSTAL-10: A randomized phase 3 study of adagrasib (MRTX849) in combination with cetuximab vs chemotherapy in patients with previously treated advanced colorectal cancer with KRASG12C mutation. *Annals of oncology*. 2021(a); 32(3):121. Dostupné na URL:

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)01315-6/fulltext#%20](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)01315-6/fulltext#%20).

Přístup 12. 4. 2024

Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Elez E, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Kopetz S. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021(b); 39(4):273-284. Dostupné na URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078423/>. Přístup 13. 4. 2024

Tabernero J, van Geel R, Guren TK, Yaeger RD, Spreafico A, Faris JE, Yoshino T, Yamada Y, Kim TW, Bendell JC, Schuler MH, Lenz HJ, Eskens F, Desai J, Hochster HS, Avsar E, Demuth T, Sandor V, Elez E, Schellens JHM. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC). *JCO*. 2016; 34:3544-3544. Dostupné na URL:

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3544. Přístup 13. 4. 2024

Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Van Cutsem E, Grothey A, Prausová J, Garcia-Alfonso P, Yamazaki K, Clingan PR, Lonardi S, Kim TW, Simms L, Chang SC, Nasroulah F; RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(5):499-508. Dostupné na URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)70127-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)70127-0/abstract). Přístup 14. 4. 2024

Tomášek J. Karcinom tlustého střeva a konečníku. *Med. Praxi*. 2019; 16(3):186-189.

Dostupné na URL: [https://www.solen.cz/artkey/med-201903-](https://www.solen.cz/artkey/med-201903-0011_karcinom_tlusteho_streva_a_konecniku.php)

[0011_karcinom_tlusteho_streva_a_konecniku.php](https://www.solen.cz/artkey/med-201903-0011_karcinom_tlusteho_streva_a_konecniku.php). Přístup 2. 4. 2024

Trivedi S, Concha-Benavente F, Srivastava RM, Jie HB, Gibson SP, Schmitt NC, Ferris RL. Immune biomarkers of anti-EGFR monoclonal antibody therapy. *Ann Oncol*. 2015; 26(1):40-47. Dostupné na URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269339/>. Přístup 12. 4. 2024

Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(14):1408-17. Dostupné na URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0805019?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov. Přístup 12. 4. 2024

Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28):3499-506. Dostupné na URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.42.8201?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Přístup 14. 4. 2024

Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, Yoshino T, Grothey A, Maiello E, Elez E, Dekervel J, Ross P, Ruiz-Casado A, Graham J, Kato T, Ruffinelli JC, André T, Carrière Roussel E, Klauk I, Groc M, Vedovato JC, Tabernero J. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(14):2628-2637. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10414717/>. Přístup 13. 4. 2024

van Geel RMJM, Tabernero J, Elez E, Bendell JC, Spreafico A, Schuler M, Yoshino T, Delord JP, Yamada Y, Lolkema MP, Faris JE, Eskens FALM, Sharma S, Yaeger R, Lenz HJ, Wainberg ZA, Avsar E, Chatterjee A, Jaeger S, Tan E, Maharry K, Demuth T, Schellens JHM. A Phase Ib Dose-Escalation Study of Encorafenib and Cetuximab with or without Alpelisib in Metastatic BRAF-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2017; 7(6):610-619. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546207/>. Přístup 14. 4. 2024

Veluchamy JP, Spanholtz J, Tordoir M, Thijssen VL, Heideman DA, Verheul HM, de Gruijl TD, van der Vliet HJ. Combination of NK Cells and Cetuximab to Enhance Anti-Tumor Responses in RAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *PLoS One.* 2016; 11(6):e0157830. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4912059/>. Přístup 12. 4. 2024

Wainberg ZA, Alsina M, Soares HP, Braña I, Britten CD, Del Conte G, Ezech P, Houk B, Kern KA, Leong S, Pathan N, Pierce KJ, Siu LL, Vermette J, Tabernero J. A Multi-Arm Phase I Study of the PI3K/mTOR Inhibitors PF-04691502 and Gedatolisib (PF-05212384) plus Irinotecan or the MEK Inhibitor PD-0325901 in Advanced Cancer. *Targ Oncol.* 2017; 12:775–785. Dostupné na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-017-0530-5#citeas>. Přístup 13. 4. 2024

Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SI, Leal TA, Bekaii-Saab TS, Paweletz CP, Heavey GA, Christensen JG, Velastegui K, Kheoh T, Der-Torossian H,

Klempner SJ. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023; 388(1):44-54. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9908297/>. Přístup 12. 4. 2024

Zhang Y, Zou JY, Wang Z, Wang Y. Fruquintinib: a novel antivascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Manag Res.* 2019; 11:7787-7803. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6701622/>. Přístup 14. 4. 2024

Zheng-Lin B, Bekaii-Saab TS. Treatment options for HER2-expressing colorectal cancer: updates and recent approvals. *Ther Adv Med Oncol.* 2024; 16:17588359231225037. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10798128/>. Přístup 15. 4. 2024

Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer.* 2021; 20(1):143. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8571891/>. Přístup 12. 4. 2024

Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011; 12(1):21-35. Dostupné na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390257/>. Přístup 14. 4. 2024

8. Odkazy

Odkaz 1: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05198934>

Odkaz 2: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_en.pdf

Odkaz 3: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/krazati-epar-product-information_en.pdf

Odkaz 4: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>

Odkaz 5: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>

Odkaz 6: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zelboraf>

Odkaz 7: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_en.pdf

Odkaz 8: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_en.pdf

Odkaz 9: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180802141872/anx_141872_cs.pdf

Odkaz 10: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230424159139/anx_159139_cs.pdf

Odkaz 11: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139835/anx_139835_cs.pdf

Odkaz 12:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04753203?cond=%20NCT04753203%20&rank=1>

Odkaz 13: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05300048?term=NCT05300048&rank=1>