

Marta Frąckowiak¹, Tomasz Lewandowski^{1, 2}, Paweł Stelmasiak¹

¹Radomskie Centrum Onkologii

²Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Podtypy molekularne raka jelita grubego jako potencjalny czynnik prognostyczny i predykcyjny przy wyborze optymalnej strategii leczenia

Molecular subtypes of colorectal cancer as a potential prognostic and predictive factor in the selection of the optimal treatment strategy

Przedruk z Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja 2019; 5: 412–417

STRESZCZENIE

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów i stanowi trzecią przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe. W ostatnich latach opracowano konsensus wyróżniający cztery podtypy molekularne raka jelita grubego (CMS): CMS1 — immunologiczny, CMS2 — kanoniczny, CMS3 — metaboliczny i CMS4 — mezenchymalny. Różnią się one przebie-

giem klinicznym oraz odpowiedzią na chemioterapię i leczenie biologiczne. Praktyczne zastosowanie klasyfikacji molekularnej może być pomocne jako czynnik prognostyczny i predykcyjny przy wyborze optymalnej i zindywidualizowanej strategii postępowania u poszczególnych pacjentów.

Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 4, 120–127

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, CMS, chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most common cancers and is the third cause of death from malignant tumors. In recent years, a consensus has been developed that distinguishes four subtypes of colon cancer (CMS, consensus molecular subtypes): CMS1 — immunological, CMS2 — canonical, CMS3 — metabolic and CMS4 — mesenchymal. They differ in terms of clinical

course and response to chemotherapy and biological treatment. The practical application of molecular classification can be helpful as a prognostic and predictive factor in the selection of an optimal and individualized strategy for the treatment of individual patients.

Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 4, 120–127

Key words: colon cancer, CMS, chemotherapy, molecular-targeted treatment

Adres do korespondencji:

Lek. Marta Frąckowiak
Radomskie Centrum Onkologii
ul. Uniwersytecka 6,
26–600 Radom
e-mail: m.frackowiak@onkologia-
radom.pl

KLASYFIKACJE MOLEKULARNE RAKA JELITA GRUBEGO

Według danych GLOBOCAN 2018 rak jelita grubego stanowi piąty najczęstszy

nowotwór (1,8 mln zachorowań) i trzecią przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych na świecie (881 tys. zgonów) [1]. W badaniu EUROCORE-5 odsetek przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy,

u których ustalono rozpoznanie w latach 1999–2007, wyniósł w Polsce 47%, a średnia europejska wynosiła 57% [2]. Obserwowana poprawa wyników leczenia może być związana z lepszą dostępnością do badań przesiewowych i skuteczniejszym postępowaniem zarówno w przypadkach choroby miejscowej, jak i w stadium uogólnienia. Przez wiele lat jedynymi przesłankami do podejmowania decyzji terapeutycznych — obok czynników związanych z chorym — były badanie histopatologiczne i ocena stopnia zaawansowania. Identyfikacja czynników rokowniczych i predykcyjnych, takich jak mutacje onkogenów *RAS* i *BRAF* czy obecność niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*), legła u podstaw nowego paradygmatu raka jelita grubego jako choroby heterogennej o zróżnicowanym podłożu molekularnym, a także przebiegu i rokowaniu [3]. Różnorodność fenotypowa odzwierciedlająca cechy molekularne raka jelita grubego skutkowała próbami wyodrębnienia i systematyzacji typów molekularnych tego nowotworu [4].

Perez-Villamil i wsp. zaproponowali klasyfikację opartą na sygnaturze genowej, wyróżniającą cztery podtypy raka jelita grubego: podtyp ubogopodścieliskowy (*low-stroma-like*), najbardziej odmienny od pozostałych typów i związany z najlepszym rokowaniem, wykazujący ekspresję genów najmniej zbliżoną do podścieliska w przeciwieństwie do podtypu bogato-podścieliskowego (*high-stroma-like*), podtyp śluzowy (*mucinous-like*) cechujący się większą liczbą wykrywanych mutacji *BRAF* i obecnością niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) oraz podtyp immunoglobulinowy (*immunoglobulin-related*) o większej ekspresji immunoglobulin [5].

Sadanandam i wsp. wyodrębnili sześć podtypów raka jelita grubego: najmniej zróżnicowany podtyp o cechach komórek macierzystych (*stem-like*), wykazujący wysoką ekspresję białek szlaku WNT/ β -katenina (I); zapalny (*inflammatory*) z największą ekspresją genów kodujących cytokiny i interferon (II); enterocytowy (*enterocyte*) o profilu charakterystycznym dla enterocytów (III); kubkowy, charakteryzujący się większą ekspresją genów *TFF3* (*trefoil factor*) i *MUC2*

(IV); oraz dwa podtypy o cechach komórek przejściowo namnażających się (*TA-transit amplifying*), różniące się wrażliwością na cetuksymab (V, VI) [6].

W badaniu De Souy E Melo i wsp. zaproponowano podział raka jelita grubego na trzy podtypy molekularne (CCS, *colon cancer subtypes*): CCS1-CIN związany z niestabilnością chromosomalną (CIN, *chromosomal instability*), CCS2-MSI związany z niestabilnością mikrosatelitarną oraz CCS3-*serrated* o profilu ekspresji genów zbliżonym do polipów ząbkowanych [7].

W 2014 roku, w wyniku zbiorczej analizy wszystkich klasyfikacji, zespoły pod kierunkiem Sadanandama oraz De Souy E. Melo uzgodniły wspólne stanowisko. Profile genowe i cechy fenotypowe podtypu CCS1-CIN według klasyfikacji De Souy odpowiadają podtypom TA oraz enterocytowym według Sadanandama. Podtyp CCS2-MSI obejmuje zaś podtypy zapalny i kubkowy, a podtyp o cechach komórek macierzystych (*stem-like*) jest zbliżony do CCS3-*serrated* [6]. Dalsze prace doprowadziły do utworzenia międzynarodowego konsorcjum eksperckiego i ujednoczenia sześciu niezależnych systemów klasyfikacji molekularnej. W wyniku tej współpracy stworzono konsensus i wyróżniono cztery podtypy molekularne raka jelita grubego (CMS, *consensus molecular subtypes*): CMS1 — immunologiczny, CMS2 — kanoniczny, CMS3 — metaboliczny i CMS4 — mezenchymalny [6]. Klasyfikacja CMS objęła około 87% analizowanych przypadków nowotworów złośliwych jelita grubego, pozostałe 13% prezentowało mieszane cechy wszystkich podtypów. Grupy CMS są zróżnicowane pod względem sygnatury genowej, zmian molekularnych, a także cech klinicznych. Dostępne dane przemawiają za związkiem określonych podtypów raka z lokalizacją ogniska pierwotnego, płcią chorego, obrazem histopatologicznym i zaawansowaniem w momencie rozpoznania [8].

Podtyp CMS1 (immunologiczny, MSI)

Występuje stosunkowo rzadko (stanowi około 14% wszystkich raków jelita grubego), jednak jego biologia jest wysoce odmienna od

pozostałych grup [6]. Cechuje się wysoką immunogennością i niestabilnością mikrosatelitarną (MSI), powstała w wyniku inaktywacji genów mutatorowych (*MLH1*, *MSH1*, *PMS2* i *MSH6*). Niestabilność mikrosatelitarna jest korzystnym czynnikiem prognostycznym, co może mieć związek z obfitym naciekiem limfocytarnym w mikrośrodowisku guza i aktywacją odpowiedzi immunologicznej [9]. W podtypie CMS1 obserwuje się hipermutacje. Z dużą częstością występują mutacja *V600E BRAF* oraz mutacje w genach *PTEN* i *ATM*. Charakterystyczny jest też fenotyp związany z hipermetylacją wysp CpG (CIMP, *CpG island methylator phenotype*) powodującą wyłączenie funkcji genów supresorowych. Jest to jedno z pierwszych zaburzeń molekularnych w procesie nowotworzenia. Klinicznie CMS1 ma często postać raka śluzotwórczego, jest zazwyczaj umiejscowiony w proksymalnym odcinku jelita i występuje częściej u kobiet. Wiąże się z niższym ryzykiem wznowy i lepszym rokowaniem, zwłaszcza w przypadkach choroby we wczesnym stopniu zaawansowania. Niestety, nawroty cechują się agresywnym przebiegiem i krótkim całkowitym czasem przeżycia. Zmianami prekursorowymi tego podtypu są zwykle polipy ząbkowane [8].

Podtyp CMS2 (kanoniczny)

Jest rozpoznawany u najliczniejszej grupy chorych (37% przypadków). Charakteryzuje się niestabilnością chromosomalną (CIN). Typowe molekularne cechy tej grupy nowotworów to silna aktywacja szlaku WNT/ β -kateniny oraz czynnika transkrypcyjnego MYC, odpowiedzialnych za proliferację i różnicowanie komórek. Podtyp CMS2 nie wykazuje hipermutacji, a w porównaniu z CMS1 częściej obserwowane są rearanżacje chromosomalne i aneuploidia. Charakterystyczny jest fenotyp nabłonkowy z towarzyszącą utratą funkcji genu supresorowego *APC*, obecnością mutacji *KRAS* i wyłączeniem funkcji *TP53*. Najczęstszą lokalizacją raka należącego do podtypu CMS2 stanowi dystalny odcinek jelita grubego (59% przypadków), cechuje go lepsze rokowanie, a odsetki 5-letniego przeżycia są najwyższe spośród wszystkich podtypów.

Dłuższe przeżycie, sięgające 35 miesięcy, obserwuje się również w przypadkach choroby nawrotowej [10].

Podtyp CMS3 (metaboliczny)

Dotyczy 13% pacjentów z rakiem jelita grubego. Wyróżniają go stosunkowo niewielki odsetek przypadków niestabilności chromosomalnej (CIN) oraz największa częstość występowania mutacji w genie *KRAS* (68%). W 3–5% przypadków stwierdza się amplifikację genu *HER2* [11]. Podtyp metaboliczny występuje z podobną częstością w różnych odcinkach jelita grubego [8]. Cechuje się stosunkowo dobrym rokowaniem — 5 lat i dłużej przeżywa łącznie we wszystkich stopniach zaawansowania około 75% chorych [10].

Podtyp CMS4 (mezenchymalny)

Jest to drugi co do częstości podtyp raka jelita grubego (23% przypadków). Jego zasadniczą cechą molekularną stanowi zgodność z sygnaturami genowymi aktywowanego podścieliska. Często występują nasiloną angiogeneza i aktywacja szlaku transformującego czynnika wzrostu β (*TGF β* , *transforming growth factor β*) oraz białek związanych z odczynem zapalnym mikrośrodowiska [12].

Występuje nieco częściej u mężczyzn (55%), głównie w dystalnym odcinku jelita. Rak jelita grubego o podtypie CMS4 wiąże się ze złym rokowaniem, często występują nawroty, a 5-letnie przeżycie całkowite i wolne od nawrotów wynosi odpowiednio 62% i 60% [8].

ZNACZENIE KLINICZNE

Równoległe z ewolucją klasyfikacji molekularnych trwały próby ich wykorzystania w praktyce klinicznej. W badaniu Sadanandama i wsp. wykazano zależność odpowiedzi na leczenie systemowe od podtypu molekularnego raka [13]. U chorych z uogólnionym rakiem jelita grubego odsetek odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii według schematu FOLFIRI wynosił 71% w grupie z podtypem o cechach komórek macierzystych (*stem-like*) i jedynie 22%

Tabela 1. Podtypy molekularne raka jelita grubego według CMS (na podstawie [8])

Podtyp	CMS1	CMS2	CMS3	CMS4
Nazwa dodatkowa	MSI; zapalny	Kanoniczny	Metaboliczny	Podścieliskowy; mezenchymalny
Podstawowe cechy molekularne	Hipermutacje, MSI, silna aktywacja immunologiczna	Nabłonkowy, aktywacja szlaków WNT i MYC	Nabłonkowy, zaburzenia regulacji metabolicznej	Wysoka ekspresja TGF β , inwazja podścieliska i angiogeneza \pm WNT
Częstość występowania	14%	37%	13%	23%
Sygnatura genowa	MSI, wysoka liczba mutacji, niska liczba kopii	CIN, niska lub umiarkowana liczba mutacji i liczba kopii	CIN, umiarkowana liczba mutacji i niska lub umiarkowana liczba kopii	CIN, niska liczba mutacji i wysoka liczba kopii
Cechy epigenomu	Wysoka metylacja	Niska metylacja	Pośrednia metylacja	Niska metylacja
Szlaki molekularne	Aktywacja zapalna, JAK-STAT, kaspazy	Szlak WNT, aktywacja MYC, EGFR, SRC, VEGF/VEGFR, aktywacja integrzyn, TGF β , IGF i IRS2, HNF4 α , HER2 oraz cyklin	Naprawa uszkodzeń DNA, glutaminoliza, lipidogeneza	Aktywacja podścieliska, immunosupresja, integryny
Mikrośrodowisko	M mało CAF, wysoce immunogenny, duże nacieki immunologiczne, nabyta odpowiedź immunologiczna	Bardzo mało CAF, słabo immunogenny, wrodzona odpowiedź immunologiczna	M mało CAF, wysoce immunogenny, nabyta odpowiedź immunologiczna	Dużo CAF, zapalny, nabyta odpowiedź immunologiczna, EMT
Powiązane mutacje	<i>MSH6, RNF43, ATM, TGFβR2, BRAF, PTEN</i>	<i>APC, KRAS, TP53, PIK3CA</i>	<i>APC, KRAS, TP53, PIK3CA</i>	<i>APC, KRAS, TP53, PIK3CA, TOP1, CES2</i>
Wiek	69	66	67	64
Lokalizacja	Proksymalna	Dystalna	Mieszana	Dystalna

MSI (*microsatellite instability*) — niestabilność mikrosatelitarna; CIN (*chromosomal instability*) — niestabilność chromosomalna; CAF (*carcinoma associated fibroblasts*) — fibroblasty związane z rakiem; EMT (*epithelial-mesenchymal transition*) — przejście nabłonkowo-mezenchymalne

u chorych z innymi podtypami. Specyficzne sygnatury genowe związane z odpowiedzią na schemat FOLFIRI obserwowano u wszystkich chorych z podtypem o cechach komórek macierzystych (100%, $n = 74$), u większości z podtypem zapalnym (75%, $n = 53$) i tylko u 14% z podtypem o cechach komórek przejściowo namnażających się (*TA-transit amplifying*), a w przypadku podtypów kubkowego i enterocytowego odpowiednio u 39% i 38%. W grupie 80 chorych oceniono odpowiedź na cetuksymab w zależności od podtypu molekularnego raka jelita grubego. Korzyść kliniczną (definiowaną jako odpowiedź całkowita, częściowa oraz stabilizacja choroby) w trakcie leczenia cetuksymabem odniosło 54% pacjentów z podtypem TA (*transient amplifying*). Z tego podtypu wyodrębniono dwie podgrupy: wrażliwą na cetuksymab (CS-TA, *cetuximab sensitive*) i oporną na cetuksymab (CR-TA, *cetuximab resistant*). Wśród chorych z podtypem kubkowym (*goblet-cell*) i o cechach komórek macierzystych (*stem-like*) odpowiedź obserwowano jedynie u 22% pacjentów.

Według autorów chorzy z podtypami CR-TA, CS-TA oraz kubkowym prawdopodobnie nie odnoszą istotnej korzyści z chemioterapii, mogą natomiast być kandydatami do leczenia ukierunkowanego molekularnie, na przykład przeciwciałem anti-EGFR lub inhibitorem cMET [13].

Wyniki badania Okity i wsp. również wskazują na związek pomiędzy podtypem molekularnym raka jelita grubego a skutecznością leczenia systemowego. Przypadki 193 pacjentów z chorobą uogólnioną poddano analizie retrospektywnej i podzielono w zależności od podtypu: CMS1 ($n = 21$), CMS2 ($n = 53$), CMS3 ($n = 69$) i CMS4 ($n = 50$). Następnie przeanalizowano skuteczność chemioterapii opartej na irynotekanie i oksaliplatinie oraz leczenia przeciwciałami anti-EGFR w poszczególnych podtypach molekularnych. W badanej grupie odnotowano dłuższe PFS i OS u chorych leczonych w pierwszej linii irynotekaniem w porównaniu z oksaliplatiną. Wyniosły one odpowiednio 12,8 vs. 10,7 miesiąca [hazard względny (HR, *hazard ratio*) =

0,64; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,49–0,89; $p < 0,01$] oraz 46,3 vs. 35,5 miesiąca (HR = 0,67; 95% CI 0,44–1,0; $p = 0,06$). Największa różnica wystąpiła w podtypie CMS4, przede wszystkim w odniesieniu do czasu wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) (HR = 0,31; 95% CI 0,13–0,64), w mniejszym zaś stopniu do czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) (HR = 0,45; 95% CI 0,19–0,99). Także odsetek obiektywnych odpowiedzi był wyższy w grupie leczonej chemioterapią z irynotekaniem, przy czym dla CMS4 wyniósł on 80%. Najniższe odsetki odpowiedzi obserwowano w podtypie CMS1. Irynotekan, inhibitor topoizomerazy 1, jest metabolizowany do aktywnej formy przez enzym karboksylesterazę (CES). Mutacje w genach *TOP1* i *CES2* stanowią charakterystyczną sygnaturę genową podtypu CMS4 i mogą być w dużej mierze odpowiedzialne za wyniki leczenia schematami zawierającymi irynotekan [14]. Obserwacje te potwierdzają inne badania [15]. Analizie poddano również obecność mutacji w genach z rodziny *RAS* i *RAF*. Największy odsetek mutacji *RAS* występował w podtypie CMS3 natomiast mutacji *BRAF* — w podtypie CMS1. Hipermetylację obserwowano u większości chorych z CMS1. Oceniono też wyniki leczenia 103 chorych, u których nie stwierdzono mutacji genów z rodziny *RAS* (typ dziki mutacji, *RAS*-wt), leczonych przeciwciałem anty-EGFR. Najgorsze wyniki zaobserwowano w podtypie CMS1 z medianą PFS wynoszącą 2,4 miesiąca (HR = 2,50; 95% CI 1,31–4,39; $p < 0,01$) i medianą OS 5,7 miesiąca (HR = 4,23; 95% CI 1,83–9,04; $p < 0,01$). Najlepsze wyniki uzyskano w podtypie CMS2 z medianą PFS 8,0 miesięcy (HR = 0,67; 95% CI 0,44–1,01; $p = 0,05$) i medianą OS 26,6 miesiąca (HR = 0,49; 95% CI 0,27–0,87; $p = 0,02$). W analizie wieloczynnikowej status metylacji DNA okazał się jedynym czynnikiem predykcyjnym zarówno dla PFS, jak i dla OS, natomiast lokalizacja ogniska pierwotnego po lewej stronie jelita była czynnikiem predykcyjnym w zakresie PFS. Według autorów identyfikacja podtypu CMS1, jak również status metylacji mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych dotyczących leczenia przeciwciałami anty-EGFR [14].

Wnioski te są zbieżne z wynikami zaprezentowanymi przez Fontanę i Sadanandama na konferencji ASCO GI w 2018 roku. W grupie chorych z rakiem jelita grubego *RAS*-wt obiektywna odpowiedź na leczenie anty-EGFR różniła się istotnie w zależności od podtypów i wynosiła dla CMS1 — 20%, CMS2 — 76%, CMS3 — 23%, i CMS4 — 88% [16].

Potwierdzony wydaje się też związek pomiędzy podtypem molekularnym, lokalizacją ogniska pierwotnego i rokowaniem chorych. W analizie *post-hoc* badań FIRE-3 i CRYSTAL wykazano, że lokalizacja ogniska pierwotnego w proksymalnym odcinku okrężnicy jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla PFS i OS [17].

Retrospektywna ocena danych 728 chorych biorących udział w badaniu CALGB/ SWOG 80405, porównującym bewacyzumab i cetuksymab w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, wskazała, że chorzy z lokalizacją ogniska pierwotnego po lewej stronie okrężnicy cechują się istotnie dłuższym czasem przeżycia niż ci, u których guz pierwotny jest zlokalizowany po prawej stronie. Mediana OS dla lokalizacji po lewej stronie wynosiła 32,9 miesiąca w porównaniu z 19,6 miesiąca dla strony prawej ($p < 0,0001$). W grupie chorych *KRAS/BRAF*-wt leczonych cetuksymabem całkowity czas przeżycia różnił się znamienne na korzyść lokalizacji ogniska pierwotnego po stronie lewej (mOS — lewa vs. prawa strona: 40,3 vs. 18,4 miesiąca; $p = 0,003$). Z kolei w grupie chorych z mutacją *BRAF* leczonych bewacyzumabem wyniki były lepsze dla osób z lokalizacją guza pierwotnego po prawej stronie (mOS — lewa vs. prawa strona: 12,0 vs. 23,7 miesiąca; $p = 0,035$). Wśród przypadków lokalizacji lewostronnej większość stanowiły podtypy CMS2 i CMS4, natomiast dla lokalizacji prawostronnej — CMS1 i CMS3 [18].

W pracy Sagawy i wsp. w grupie pacjentów leczonych cetuksymabem wyniki w zakresie PFS i OS były istotnie lepsze dla chorych z lokalizacją guza po lewej stronie okrężnicy (PFS — lewa vs. prawa strona: 18,3 vs. 6,8 miesiąca; $p = 0,0415$; OS — lewa vs. prawa strona: 50,6 vs. 10,5 miesiąca; $p = 0,0004$). Długości PFS i OS były również

Tabela 2. Wyniki leczenia chemioterapią z cetuksymabem lub bewacyzumabem w zależności od CMS (na podstawie [20])

Mediana PFS (miesiące)					Mediana OS (miesiące)			
		FOLFIRI	FOLFIRI	(p*)		FOLFIRI	FOLFIRI	(p*)
		Cetuksymab	Bewacyzumab	HR		Cetuksymab	Bewacyzumab	HR
CMS1	33/35	5,1 (0,2–10,1)	6,7 (3,9–9,4)	(0,83) 1,08	32/35	20,3 (8,4–32,3)	11,0 (5,1–16,8)	(0,28) 0,68
CMS2	93/117	12,02 (9,5–14,9)	12,4 (10,9–13,8)	(0,54) 1,14	64/117	38,3 (27,5–49,2)	30,8 (26,7–34,8)	(0,40) 0,80
CMS3	27/30	7,3 (6,2–8,4)	10,0 (4,2–15,7)	(0,76) 0,90	20/30	16,6 (NE–41,2)	18,7 (12,7–25,6)	(0,60) 0,77
CMS4	81/93	10,5 (6,9–14,1)	9,7 (8,8–10,6)	(0,07) 0,67	56/93	41,3 (19,2–63,4)	22,3 (15,9–28,8)	(0,016) 0,53

*p — log rank test, HR — iloraz ryzyka, NE — brak danych

znamiennie większe u chorych z rakiem lewej strony okrężnicy leczonych bewacyzumabem i wyniosły odpowiednio: lewa vs. prawa strona: 11,6 vs. 7,3 miesiąca ($p = 0,1904$) oraz 25,7 vs. 16,2 miesiąca ($p = 0,0389$). Zastosowanie cetuksymabu w chorobie wywodzącej się z lewej połowy jelita grubego wiązało się z istotnie wydłużonym przeżyciem wobec terapii bewacyzumabem (PFS — cetuksymab vs. bewacyzumab: 18,0 vs. 11,6 miesiąca; $p = 0,1088$; OS — 50,6 vs. 25,7 miesiąca; $p = 0,0354$). Nie zaobserwowano różnic u chorych z lokalizacją ogniska pierwotnego po prawej stronie okrężnicy [19].

W dodatkowej analizie badania FIRE3 (AIO KKK-0306), porównującego skuteczność cetuksymabu i bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii według schematu FOLFIRI, podtyp molekularny CMS stanowił istotny czynnik rokowniczy w zakresie PFS ($p < 0,001$) i OS ($p < 0,001$) oraz odsetka odpowiedzi obiektywnych ($p = 0,023$). Obserwowano trend w kierunku związku OS z podtypem i rodzajem zastosowanego leczenia. W grupie chorych z CMS4 zależność ta była znamienna statystycznie, a mediana OS wyniosła (cetuksymab vs. bewacyzumab) 41,3 vs. 22,3 miesiąca (HR 0,53; $p = 0,016$). Dokładne wyniki zaprezentowano w tabeli 2 [20].

Wykorzystywanie celów molekularnych w leczeniu innych nowotworów może stanowić przesłankę do terapii ukierunkowanej także w niektórych podtypach raka jelita grubego. Około 3% raków CMS3 i około 5% CMS4 wykazuje wysoką ekspresję białek receptora ludzkiego naskórkowego

czynnika wzrostu typu 2 (HER2). W tych przypadkach aktywne mogą być przeciwciała anty-HER2 czy inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) związanych z rodziną receptorów ERBB, np. lapatynib, neratynib. Próby immunoterapii z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, między innymi pembrolizumabu i niwolumabu, mogą być skuteczne przede wszystkim w CMS1, ze względu na jego wysoce immunogeny charakter [22].

PODSUMOWANIE

System CMS może być pomocny w klasyfikacji raka jelita grubego i umożliwić lepsze zrozumienie jego biologii. Podtypy CMS1, CMS2, CMS3 i CMS4 mogą mieć istotną wartość prognostyczną i predykcyjną oraz wpływać na wybór optymalnej strategii postępowania u poszczególnych pacjentów, zarówno w przypadku choroby miejscowej, jak i uogólnionej. Większość dostępnych wyników badań dotyczy oksaliplatyny, irynotekanu oraz bewacyzumabu i cetuksymabu. Odnotowano większą korzyść z zastosowania bewacyzumabu w CMS3, a cetuksymabu w CMS4 i CMS2 [17, 23]. Może się to wiązać z działaniem czynników proangiogennych, wytwarzanych na przykład przez makrofagi związane z guzem [24]. Wpływ leczenia uzupełniającego z oksaliplatyną w III stopniu zaawansowania obserwowano głównie w typie CMS1, podczas gdy w typie CMS3 praktycznie nie odnotowano takiego oddziaływania [25]. Korzyść z zastosowania irynotekanu wiązała się przede wszystkim

z obecnością CMS3 i CMS4, przy niższej skuteczności w przypadku CMS2 [13]. Ponadto leki biologiczne i chemioterapia mogą wzajemnie modyfikować swoją aktywność. Na przykład połączenie oksaliplatin z cetuksymabem w podtypach, w których mikrośrodowisko jest bogate w fibroblasty i monocyty, takich jak CMS1 i CMS4, może wykazywać wpływ antagonizujący [26]. Powyższe różnice mogą być odpowiedzialne za odmienne rokowanie i wyniki leczenia obserwowane w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego po prawej bądź po lewej stronie okrężnicy. Według danych zaprezentowanych przez Lenza w 2017 roku guzy zlokalizowane pierwotnie po stronie lewej cechowały się znacznie wyższym odsetkiem typu CMS2 niż po stronie prawej, odpowiednio 48% vs. 23%, a niższym CMS1, odpowiednio 9% vs. 37% [27].

Na podstawie dotychczasowych badań można przypuszczać, że w typie CMS1 (immunologicznym) optymalnym postępowaniem może być zastosowanie programów opartych na oksaliplatinie w skojarzeniu z bewacyzumabem; w typie CMS2 (kanonicznym) — cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią z oksaliplatiną lub irynotekaniem; w CMS3 (metabolicznym) — oksaliplatinie z cetuksymabem; natomiast w CMS4 (mezenchymalnym) — chemioterapii z irynotekaniem w skojarzeniu z cetuksymabem [27]. W odniesieniu do zastosowania panitumumabu dostępnych jest mniej danych niż w wypadku cetuksymabu, ale nie można wykluczyć, że powyższe zależności dotyczą całej grupy leków anty-EGFR. Rosnąca dostępność badań molekularnych może sprawić, że klasyfikacja molekularna raka jelita grubego stanie się elementem podejmowania decyzji terapeutycznych w praktyce klinicznej w większym stopniu, niż to ma miejsce dotychczas.

Obecnie ograniczeniem zastosowania badań molekularnych pozwalających na określenie CMS może być ich koszt, szacowany na 500–1500 euro.

Piśmiennictwo

1. <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>.

2. Hollecck B, Rossi S, Domenic A, et al. EURO-CARE-5 Working Group. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999–2007 — results from the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015; 51(15): 2158–2168, doi: [10.1016/j.ejca.2015.07.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.024), indexed in Pubmed: 26421819.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(8): 1386–1422, doi: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235), indexed in Pubmed: 27380959.
4. Rodriguez-Salas N, Dominguez G, Barderas R, et al. Clinical relevance of colorectal cancer molecular subtypes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 109: 9–19, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.11.007](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.11.007), indexed in Pubmed: 28010901.
5. Perez-Villamil B, Romera-Lopez A, Hernandez-Prieto S, et al. Colon cancer molecular subtypes identified by expression profiling and associated to stroma, mucinous type and different clinical behavior. *BMC Cancer*. 2012; 12: 260, doi: [10.1186/1471-2407-12-260](https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-260), indexed in Pubmed: 22712570.
6. Sadanandam A, Wang X, de Sousa E Melo F, et al. Reconciliation of classification systems defining molecular subtypes of colorectal cancer: interrelationships and clinical implications. *Cell Cycle*. 2014; 13(3): 353–357, doi: [10.4161/cc.27769](https://doi.org/10.4161/cc.27769), indexed in Pubmed: 24406433.
7. De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med*. 2013; 19(5): 614–618, doi: [10.1038/nm.3174](https://doi.org/10.1038/nm.3174), indexed in Pubmed: 23584090.
8. Thanki K, Nicholls ME, Gajjar A, et al. Consensus molecular subtypes of colorectal cancer and their clinical implications. *Int Biol Biomed J*. 2017; 3(3): 105–111, indexed in Pubmed: 28825047.
9. Kumar S, Chang EY, Frankhouse J, et al. Combination of microsatellite instability and lymphocytic infiltrate as a prognostic indicator for adjuvant therapy in colon cancer. *Arch Surg*. 2009; 144(9): 835–840, doi: [10.1001/archsurg.2009.162](https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.162), indexed in Pubmed: 19797108.
10. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015; 21(11): 1350–1356, doi: [10.1038/nm.3967](https://doi.org/10.1038/nm.3967), indexed in Pubmed: 26457759.
11. Kavuri SM, Jain N, Galimi F, et al. HER2 activating mutations are targets for colorectal cancer treatment. *Cancer Discov*. 2015; 5(8): 832–841, doi: [10.1158/2159-8290.CD-14-1211](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1211), indexed in Pubmed: 26243863.
12. Fessler E, Drost J, van Hooff SR, et al. TGFβ signaling directs serrated adenomas to the mesenchymal colorectal cancer subtype. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(7): 745–760, doi: [10.15252/emmm.201606184](https://doi.org/10.15252/emmm.201606184), indexed in Pubmed: 27221051.
13. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Hornicko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med*.

- 2013; 19(5): 619–625, doi: [10.1038/nm.3175](https://doi.org/10.1038/nm.3175), indexed in Pubmed: [23584089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584089/).
14. Okita A, Takahashi S, Ouchi K, et al. Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018; 9(27): 18698–18711, doi: [10.18632/oncotarget.24617](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24617), indexed in Pubmed: [29721154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721154/).
 15. Del Rio M, Mollevi C, Bibeau F, et al. Molecular subtypes of metastatic colorectal cancer are associated with patient response to irinotecan-based therapies. *Eur J Cancer*. 2017; 76: 68–75, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.003), indexed in Pubmed: [28284171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284171/).
 16. Fontana E, Nyamundanda G, Cunningham D, et al. Molecular subtype assay to reveal anti-EGFR response subclones in colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol*. 2018; 36(4_suppl): 658–658, doi: [10.1200/jco.2018.36.4_suppl.658](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.4_suppl.658).
 17. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol*. 2017; 3(2): 194–201, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.3797](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3797), indexed in Pubmed: [27722750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27722750/).
 18. Venook A, Ou FS, Lenz HJ, et al. Primary (1°) tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl): 3503–3503, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3503](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3503).
 19. Sagawa T, Hamaguchi K, Sakurada A, et al. Primary tumor location as a prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with chemotherapy plus cetuximab: A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2017; 35(4_suppl): 711–711, doi: [10.1200/jco.2017.35.4_suppl.711](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.4_suppl.711).
 20. Stintzing S, Wirapati P, Lenz HJ, et al. Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl): 3510–3510, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3510](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3510).
 21. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29(5): 1108–1119, doi: [10.1093/annonc/mdy100](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy100), indexed in Pubmed: [29659677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659677/).
 22. Boland PM, Ma WW. Immunotherapy for colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2017; 9(5), doi: [10.3390/cancers9050050](https://doi.org/10.3390/cancers9050050), indexed in Pubmed: [28492495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492495/).
 23. Colangelo T, Polcaro G, Muccillo L, et al. Friend or foe? The tumour microenvironment dilemma in colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017; 1867(1): 1–18, doi: [10.1016/j.bbcan.2016.11.001](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.11.001), indexed in Pubmed: [27864070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27864070/).
 24. Riabov V, Gudima A, Wang N, et al. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. *Front Physiol*. 2014; 5: 75, doi: [10.3389/fphys.2014.00075](https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00075), indexed in Pubmed: [24634660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24634660/).
 25. Song N, Pogue-Geile KL, Gavin PG, et al. Clinical Outcome From Oxaliplatin Treatment in Stage II/III Colon Cancer According to Intrinsic Subtypes: Secondary Analysis of NSABP C-07/NRG Oncology Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016; 2(9): 1162–1169, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.2314](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2314), indexed in Pubmed: [27270348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270348/).
 26. Zidar DA. Fibroblasts in colon cancer: turned traitor by chemotherapy. *Science Translational Medicine*. 2014; 6(217): 217ec3–217ec3, doi: [10.1126/scitranslmed.3008240](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008240).
 27. Lenz HJ, Ou FS, Venook A, et al. Impact of consensus molecular subtyping (CMS) on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl): 3511–3511, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3511](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3511).
 28. Aderka D. Explaining the “unexplainable”: CALGB and FIRE-3 “discrepant” data. *ESMO WCGC*, 2018.