

Marcin Kaczor<sup>1,2</sup>, Wojciech Staśkiewicz<sup>2</sup>, Monika Homa<sup>2</sup>, Magdalena Górecka<sup>2</sup>, Rafał Wójcik<sup>2</sup>, Piotr Potemski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

<sup>2</sup>Aestimo s.c., Kraków

<sup>3</sup>Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

# Bewacyzumab lub chemioterapia u wcześniej leczonych systemowo chorych na przerzutowego raka jelita grubego z mutacją *BRAF* — przegląd systematyczny

Bevacizumab or standard chemotherapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer — a systematic review

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kaczor M, Staśkiewicz W, Homa M et al. Bevacizumab or standard chemotherapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer — a systematic review. *Oncol Clin Pract* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0011.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marcin Kaczor  
II Katedra Chorób Wewnętrznych  
im. prof. Andrzeja Szczeklika  
Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum w Krakowie  
ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków  
e-mail: marcin.kaczor@uj.edu.pl

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Mutacja V600E genu *BRAF* (*BRAF*mt) w przerzutowym raku jelita grubego (mCRC) wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z wariantem prawidłowym (*BRAF*wt). Celem pracy była ocena skuteczności bewacyzumabu (BEVA) lub chemioterapii (ChT) w II i dalszych liniach leczenia mCRC z *BRAF*mt.

**Materiał i metody.** Przegląd systematyczny objął bazy MEDLINE/PubMed, Embase i Cochrane CENTRAL oraz piśmiennictwo odnalezionych publikacji.

**Wyniki.** Do analizy włączono 6 badań: MOMA (BEVA ± ChT), umożliwiające ograniczoną ocenę przeżycia całkowitego (OS), WJOG 6210G (BEVA + FOLFIRI), RAISE i 20050181 (FOLFIRI), PICCOLO oraz Spindler 2013 (irynotekan w monoterapii). Żadna z prób nie była nakierowana na ocenę skuteczności terapii w populacji *BRAF*mt, a dostępne wyniki pochodziły z ograniczonych analiz w nielicznych podgrupach (kilku lub kilkudziesięciu chorych), czasami obejmujących także mutacje *RAS* (*RAS*mt). Odnalezione badania nie umożliwiały porównawczej oceny BEVA ± ChT vs. ChT lub różnych ChT w obrębie *BRAF*mt.

Hazard względny (HR) OS dla porównania *BRAF*mt i *BRAF*wt wyniósł 1,52 (95% CI: 0,79–2,89), a różnica median — 12,1 miesiąca (odpowiednio, 19,2 vs. 31,3 miesiąca) w przypadku BEVA (MOMA); w WJOG 6210G mediana OS była o 7,9 miesiąca mniejsza u chorych *BRAF*mt lub *RAS*mt, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) o 3,0 miesiące. W przypadku zastosowania ChT u pacjentów *BRAF*mt mediany PFS były mniejsze o 12–67% (HR w zakresie 1,01–5,3), a OS o 34–73% (HR w zakresie 1,05–5,00).

**Wnioski.** Ze względu na ograniczone dane wnioskowanie dotyczące dalszych linii leczenia mCRC z *BRAF*mt jest obciążone dużą niepewnością. Dane dostępne spójnie wskazują na mniejszą skuteczność BEVA ± ChT i ChT w guzach *BRAF*mt w porównaniu z *BRAF*wt. Nadzieję na poprawę wyników w tej populacji może przynieść skojarzenie leków anty-EGFR z inhibitorami BRAF/MEK.

**Słowa kluczowe:** *BRAF*, rak jelita grubego, przegląd systematyczny, bewacyzumab, chemioterapia

**ABSTRACT**

**Introduction.** The BRAF<sup>V600E</sup> mutation (*BRAF*<sup>mt</sup>) occurring in the metastatic colorectal cancer (mCRC) patients is associated with poorer prognosis, in comparison to the wild-type variant of the *BRAF* gene (*BRAF*<sup>wt</sup>). Aim of this work was to assess the clinical efficacy of bevacizumab (BEVA) or standard chemotherapy (ChT) in the 2<sup>nd</sup> or further lines of treatment in mCRC *BRAF*<sup>mt</sup> population.

**Material and methods.** MEDLINE/PubMed, Embase and Cochrane CENTRAL databases were systematically searched. The reference lists of relevant studies were also checked.

**Results.** 6 eligible trials were identified: MOMA (BEVA ± ChT), allowing for limited overall survival (OS) assessment, WJOG 6210G (BEVA + FOLFIRI), RAISE and 20050181 (FOLFIRI), PICCOLO and Spindler 2013 (irinotecan monotherapy). None of those trials were designed for the treatment evaluation in *BRAF*<sup>mt</sup> population. Available evidence was restricted to limited analyses in small subgroups (from a few to several dozens of patients), sometimes comprising *RAS* gene mutation (*RAS*<sup>mt</sup>) as well. Based on the identified studies, the comparison of BEVA ± ChT vs. ChT or different ChTs in *BRAF*<sup>mt</sup> population was not feasible.

In case of BEVA (MOMA), OS hazard ratio (HR) for *BRAF*<sup>mt</sup> vs. *BRAF*<sup>wt</sup> was 1.52 (95% CI: 0.79–2.89) with difference in medians equal to 12.1 months (19.2 vs. 31.3 months, respectively), and *BRAF*<sup>mt</sup> or *RAS*<sup>mt</sup> patients have median OS lowered by 7.9 months and median progression free survival (PFS) by 3.0 months in WJOG 6210G trial. In case of ChT, median PFS was lowered in *BRAF*<sup>mt</sup> by 12–67% (HRs range: 1.01–5.3), and median OS by 34–73% (HRs range: 1.05–5.00).

**Conclusions.** Due to limited clinical evidence, assessment of further lines of treatment in *BRAF*<sup>mt</sup> mCRC patients is uncertain, however existing data consistently suggest lower effectiveness of BEVA ± ChT or ChT in *BRAF*<sup>mt</sup>, than in *BRAF*<sup>wt</sup> subgroup. Hopefully, combining anti-EGFR therapies with BRAF/MEK inhibitor is expected to improve prognosis of those patients.

**Key words:** *BRAF*, colorectal cancer, systematic review, bevacizumab, chemotherapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 1: 16–26

**Wstęp**

Zamiana waliny (Val) na kwas glutaminowy (Glu) w kodonie 600 (V600E) genu protoonkogennej kinazy seroninowo-treoninowej BRAF, która wchodzi w skład szlaku sygnałowego kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*, inaczej RAS-RAF-MEK-ERK), występuje w 8–12% przypadków przerzutowego raka jelita grubego (mCRC, *metastatic colorectal cancer*), częściej o prawostronnej lokalizacji guza pierwotnego [1, 2]. Szlak ten ma zasadnicze znaczenie w regulacji proliferacji, różnicowania, przeżycia i apoptozy komórek, odpowiedzialny jest także za przekazanie sygnału z receptorów czynników wzrostu, w tym nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) [1–3]. Wspomniana mutacja punktowa prowadzi do konstytutywnej fosforylacji kinazy, co napędza utrzymującą się sygnalizację szlaku sygnałowego MAPK. Mechanizm tego procesu nie został do końca poznany, wydaje się natomiast, że nowotwory o takim podłożu genetycznym stanowią oddzielną grupę fenotypową [2, 4–6]. Mutacja V600E *BRAF* jest obserwowana w 40–60% sporadycznych nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną, za to praktycznie nigdy w zespole Lyncha (ok. 1%) ani w guzach z mutacjami *KRAS* i *NRAS* [1, 2, 7]. Współwystępowanie aberracji *BRAF* i niestabilności mikrosatelitarnej może się jednak wiązać z lepszym rokowaniem poprzez znoszenie się przeciwstawnych efektów

zmian genetycznych [2, 7, 8]. Mechanizm ten nie został do końca poznany [2]. Powszechnie jednak przyjmuje się, że obecność mutacji V600E *BRAF* (*BRAF*<sup>mt</sup>) u chorych na raka jelita grubego wiąże się z gorszym rokowaniem w każdym stadium choroby [1, 2], a mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) może być nawet 3-krotnie mniejsza niż u chorych z prawidłowym wariantem genu (*BRAF*<sup>wt</sup>) [9]. Mutacje *BRAF* inne niż V600 występują o wiele rzadziej i najprawdopodobniej nie mają niekorzystnego znaczenia rokowniczego [1, 2].

U chorych z mCRC najczęściej dostępnych danych dotyczy I linii leczenia i o ile w przypadku zastosowania samej chemioterapii (ChT) nie obserwuje się wyraźnych różnic w czasie przeżycia wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*), to OS jest już wyraźnie krótsze w grupie *BRAF*<sup>mt</sup> [2, 10]. Pomimo ograniczonych dowodów naukowych zalecanym lekiem ukierunkowanym molekularnie w I linii leczenia choroby zaawansowanej jest obecnie bevacizumab (BEVA) dodany do chemioterapii FOLFOXIRI [9–14]. Natomiast w świetle dostępnych danych klinicznych [15, 16], odpowiedź na leczenie anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) jest mało prawdopodobna i występowanie mutacji V600E stanowi przeciwwskazanie do takiego leczenia, o ile nie jest ono skojarzone z terapią anty-BRAF [7, 14]. Dostępne dane na temat skuteczności klinicznej dalszych linii leczenia są ograniczone. Celem niniejszej pracy był przegląd systematyczny badań klinicznych oceniających BEVA

lub ChT zawierającą irynotekan lub oksaliplatinę w II i dalszych liniach leczenia mCRC z obecną mutacją *BRAF*.

## Metodyka

Wyszukiwanie systematyczne w bazach MEDLINE/ PubMed, Embase i Cochrane CENTRAL przeprowadzono 5 sierpnia 2019 roku. Strategia wyszukiwania objęła wszystkie rodzaje badań, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, także bez grupy kontrolnej, oceniające zastosowanie BEVA lub ChT zawierającej irynotekan lub oksaliplatinę w II lub dalszych liniach leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Włączano badania umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej [OS, PFS, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*)] u chorych z mutacją genu *BRAF* V600E, w tym porównawczą ocenę poszukiwanych interwencji w docelowej populacji oraz ocenę w odniesieniu do chorych bez mutacji *BRAF*. Zdefiniowana strategia pozwalała również na odnalezienie badań wtórnych. Szczegóły dotyczące strategii wyszukiwania oraz przeglądu systematycznego zamieszczono w załączniku (tab. S1, S2, ryc. S1).

Selekcję badań w dwóch etapach (analiza tytułów i streszczeń, a następnie analiza pełnych tekstów) zgodnie ze zdefiniowanym schematem PICOS (*population* — populacja, *intervention* — interwencja, *comparison* — komparatory, *outcome* — punkt końcowy, *study* — rodzaj badania) (tab. S2) oraz analizę jakości metodologicznej i ryzyka błędu systematycznego w skalach RoB 2 [17] i ROBINS-I [18] prowadziło dwóch niezależnie pracujących badaczy (W.S., M.H.) (tab. S3). Ekstrakcja danych była prowadzona w parach, w których jedna z osób sprawdzała ich poprawność. Wątpliwości dyskutowano z udziałem osoby trzeciej (M.K.) do uzyskania konsensusu. Powyższe założenia zostały określone przed dokonaniem właściwego przeglądu. Przedstawiając wyniki, ekstrahowano dane dla podgrupy *BRAF*mt, odnosząc je, gdy było to możliwe, do grupy *BRAF*wt. W części przypadków wykonano konieczne przeliczenia, aby przedstawić wynik porównania *BRAF*mt vs. *BRAF*wt, a w przypadku dostępnych danych obliczono wskaźnik korzyści względnej (RB, *relative benefit*), odsetek odpowiedzi na leczenie oraz różnicę median czasu przeżycia. Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi HTA (*health technology assessment*; ocena technologii medycznych) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [19].

## Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego (tab. S1) odnaleziono 6 badań pierwotnych (opisanych w 6 pu-

blikacjach): MOMA [20], WJOG 6210G [21], RAISE [22], 20050181 [23], PICCOLO [24] i Spindler 2013 [25] (ryc. S1). Ponadto uwzględniono wyniki z dodatkowej analizy danych z badania PICCOLO [10]. Pięć spośród włączonych badań [20–24] przeprowadzono w metodyce próby z randomizacją (RCT, *randomised controlled trial*), ale żadne z nich nie było nakierowane na populację z obecnością mutacji genu *BRAF* — kryteria włączenia nie obejmowały konieczności jej oznaczenia, a ocena znaczenia mutacji *BRAF* miała charakter eksploracyjny i obejmowała jedynie podgrupę chorych z dostępnym materiałem i wynikami genotypowania. Ponadto w każdym z badań w jednym z ramion zastosowano interwencję nieuwzględnioną w kryteriach niniejszego przeglądu — skojarzenie anty-EGFR lub anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego; *vascular endothelial growth factor*) z ChT. Tylko w jednym z badań [20] możliwa była jedynie ograniczona ocena OS, obejmująca zastosowanie u większości chorych BEVA z ChT w kolejnej linii leczenia po wystąpieniu progresji choroby. Na ocenę wpływu mutacji *BRAF* nakierowane było wyłącznie badanie obserwacyjne Spindler 2013 [25]. Dostępne wyniki pozwoliły jedynie na analizę skuteczności klinicznej w obrębie nielicznych podgrup *BRAF*mt (od kilku do kilkudziesięciu chorych), czasami obejmując także *RAS*mt [21], i ich odniesienie do populacji *BRAF*wt. Odnaleziono badania nie umożliwiały porównawczej oceny BEVA z ChT vs. ChT lub różnych ChT w obrębie populacji *BRAF*mt. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie danych interwencji w dalszych liniach leczenia. Charakterystykę włączonych prób przedstawiono w tabeli S4. Główne wyniki włączonych badań podsumowano w tabeli 1. Nie przeprowadzono metaanaliz wyników włączonych badań ze względu na dużą heterogeniczność kliniczną.

Bewacyzumab (BEVA) ± chemioterapia

W badaniu MOMA [20] 232 chorych na mCRC poddano randomizacji do jednego z dwóch schematów: 8 cykli terapii indukcyjnej I linii FOLFOXIRI + BEVA, a następnie leczenie podtrzymujące stosowane do progresji choroby — BEVA lub BEVA + ChT metronomiczna (kapecytabina i cyklofosfamid). Ocenę mutacji genu *BRAF* [ocena centralna eksonu 15 (V600E)] za pomocą spektrometrii mas z użyciem desorpcji/ionizacji laserowej wspomaganą matrycą z analizą czasu przelotu] lub *RAS* przeprowadzono u 203 chorych; u 20 (10%) wykryto mutacje genu *BRAF*. W okresie obserwacji o medianie 47,8 miesiąca łącznie u 210 pacjentów wystąpiła progresja choroby, a 152 (72%) otrzymało kolejną linię leczenia, spośród których u 91 (60%) zastosowano ponownie terapię BEVA + FOLFOXIRI, u 31 (20%) — BEVA + FOLFIRI/FOLFOX, a u 3 (2%) — BEVA +

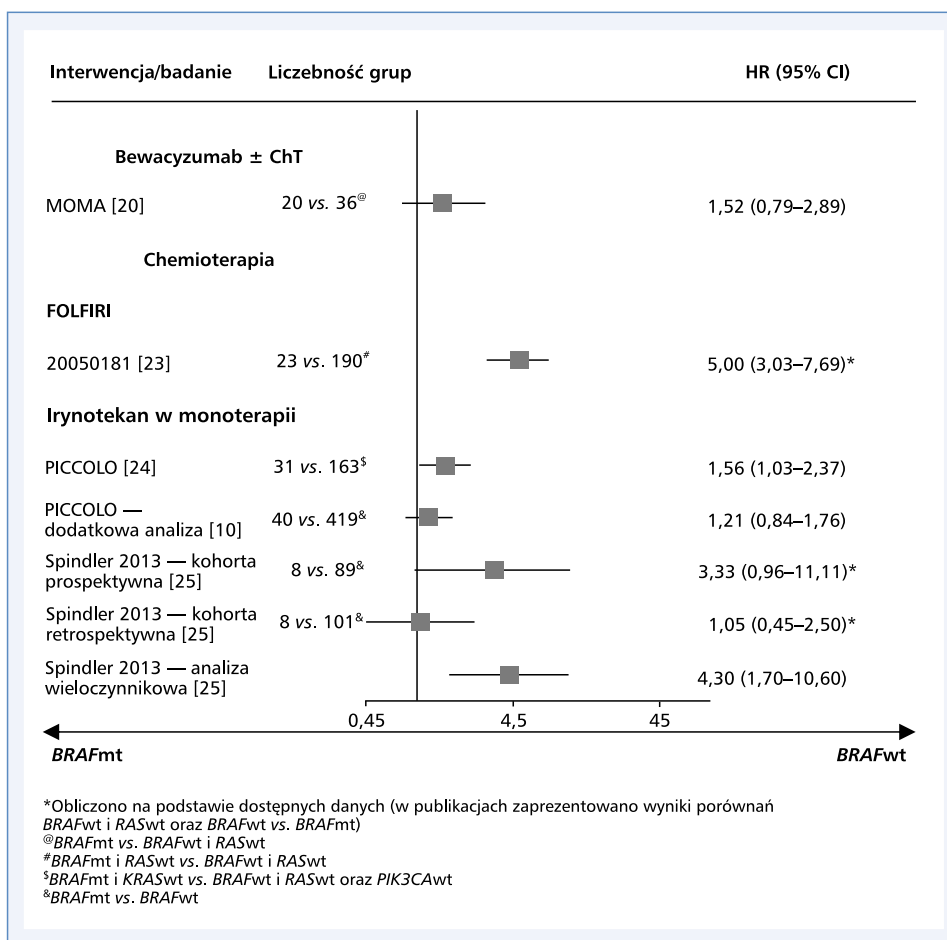
Tabela 1. Podsumowanie głównych wyników badań umożliwiających ocenę skuteczności klinicznej u chorych z mCRC z mutacją BRAF V600E

Badanie	Liczebność grup	OS	PFS	ORR	RoB
<b>Bewaczyzumab ± chemioterapia</b>					
MOMA [20]	BRAFmt vs. BRAFwt i RASwt <sup>1</sup> : 20 vs. 36	Mediana (-39%*): 19,2 vs. 31,3 mies. HR = 1,52 (95% CI: 0,79–2,89); p = 0,208	–	–	Krytyczne
WJOG 6210G [21]	BRAFmt lub RASmt vs. BRAFwt i RASwt <sup>2,3</sup> : 11 vs. 44	Mediana (-49%*): 8,2 (95% CI: 6,0–13,7) vs. 16,1 (95% CI: 12,7–21,1) mies.	Mediana (-45%*): 3,7 (95% CI: 1,8–6,0) vs. 6,7 (95% CI: 5,4–9,4) mies.	18,2% vs. 2,6% <sup>4</sup>	Krytyczne
<b>FOLFIRI</b>					
RAISE [22]	BRAFmt vs. BRAFwt i RASwt <sup>5</sup> : 21 vs. 143	Mediana (-73%*): 4,2 vs. 15,5 mies.	Mediana (-53%*): 2,7 vs. 5,7 mies.	–	Krytyczne
20050181 [23]	BRAFmt i RASwt vs. BRAFwt i RASwt <sup>6</sup> : 23 vs. 190	Mediana (-63%*): 5,7 vs. 15,4 mies. HR* = 5,00 (95% CI: 3,03–7,69)	Mediana (-67%*): 1,8 vs. 5,5 mies. HR* = 3,23 (95% CI: 1,96–5,26)	–	Krytyczne
<b>Irynotekan w monoterapii</b>					
PICCOLO [24]	BRAFmt i KRASwt vs. BRAFwt i RASwt oraz PIK3CAwt <sup>7</sup> : 31 vs. 163	HR = 1,56 (95% CI: 1,03–2,37); p = 0,035	–	n/N: 6,5%* (2/31) vs. 12,3%* (20/163) RB* = 0,53 (95% CI: 0,13–2,14); p = 0,3688	Krytyczne
PICCOLO — dodatkowa analiza [10]	BRAFmt vs. BRAFwt: 40 vs. 419	Mediana (-34%*): 6,7 (95% CI: 3,9–18,6) vs. 10,2 (95% CI: 5,4–18,1) mies. HR <sup>8</sup> = 1,21 (95% CI: 0,84–1,76); p = 0,31	Mediana (-12%*): 3,5 (95% CI: 2,6–7,3) vs. 4,0 (95% CI: 2,7–8,0) mies. HR <sup>8</sup> = 1,01 (95% CI: 0,69–1,49); p = 0,93	5,0% vs. 8,1% OR <sup>8</sup> = 0,56 (95% CI: 0,13–2,49); p = 0,45	Poważne
Spindler 2013 — kohorta prospektywna [25]	BRAFmt vs. BRAFwt: 8 vs. 89	HR* = 3,33 (95% CI: 0,96–11,11)	HR* = 3,57 (95% CI: 0,99–12,50)	0% vs. 14% (NS)	Krytyczne
Spindler 2013 — kohorta retrospektywna [25]	BRAFmt vs. BRAFwt: 8 vs. 101	HR* = 1,05 (95% CI: 0,45–2,50)	HR* = 1,79 (95% CI: 0,70–4,55)	0% vs. 15% (NS)	Krytyczne
Spindler 2013 — analiza wieloczynnikowa <sup>9</sup> [25]	–	HR = 4,3 (95% CI: 1,7–10,6); p = 0,002	HR = 5,3 (95% CI: 2,1–13,0); p = 0,002	–	Krytyczne

OS (overall survival) — przeżycie całkowite; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji choroby; ORR (objective response rate) — odsetek objektivnych odpowiedzi na leczenie; RoB (risk of bias) — ryzyko błędu systematycznego; HR (hazard ratio) — hazard względny; CI (confidence interval) — przedział ufności; RB (relative benefit) — korzyść względna; OR (odds ratio) — iloraz szans; NS — nieistotne statystycznie

Ocena RoB jest najniższą oceną spośród domen skali ROBINS-I. W przypadku prawie wszystkich włączonych badań ocena ta wynika z oceny krytycznej w zakresie oceny ryzyka wynikającej z obecności czynników zakłócających w badanej populacji (wyjątkiem jest badanie PICCOLO — analiza dodatkowa, gdzie ryzyko to oceniono jako poważne).

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>1</sup> Analiza przeżycia całkowitego (OS) objęła zastosowanie BEVA w II linii leczenia (w przypadku populacji BRAFmt można założyć, że obserwacja dotyczyła ostatecznie maksymalnie około 11 chorych, u których doszło do progresji i którzy otrzymali ponownie BEVA w kolejnej linii leczenia); <sup>2</sup> W podgrupie leczonej BEVA + FOLFIRI; <sup>3</sup> W tym BRAFmt około 3 chorych, biorąc pod uwagę, że łącznie w grupie BRAFmt lub RASmt stanowili oni 26%; <sup>4</sup> Łączna liczebność chorych z odpowiedzią objektivną w grupie BEVA + FOLFIRI wyniosła 3; <sup>5</sup> W podgrupie leczonej placebo + FOLFIRI; <sup>6</sup> W podgrupie leczonej FOLFIRI; <sup>7</sup> W podgrupie leczonej irynotekanem w monoterapii; <sup>8</sup> Wyniki skorygowane o odpowiedź na wcześniejsze leczenie, stan sprawności, obecność przerzutów otrzewnowych, resekcję guza pierwotnego oraz lokalizację guza; <sup>9</sup> Analiza wieloczynnikowa uwzględniająca wiek, stan sprawności oraz stan genów BRAF i KRAS



Rycina 1. Hazard względny (HR, hazard ratio) czasu przeżycia całkowitego (OS, overall survival)

fluorouracyl. Łącznie BEVA zastosowano u 82% chorych otrzymujących kolejną linię leczenia. Analiza OS objęła zatem również zastosowanie BEVA w II linii leczenia, można jednak założyć, że obserwacja dotyczyła maksymalnie około 11 chorych *BRAF*mt, u których doszło do progresji i którzy otrzymali ponownie BEVA w kolejnej linii leczenia. W populacji *BRAF*mt mediana OS wyniosła 19,2 miesiąca i była znacznie mniejsza niż u pacjentów *RAS*wt i *BRAF*wt (n = 36) — 31,3 miesiąca (różnica 12,1 miesiąca), podobnie jak u osób *RAS*mt (n = 150) — 24,9 miesiąca (różnica 6,4 miesiąca). W całej grupie ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było większe w przypadku *BRAF*mt w odniesieniu do *BRAF*wt i *RAS*wt, ale różnica nie osiągnęła progu znamienności statystycznej: hazard względny (HR, hazard ratio) = 1,52 [95-procentowy przedział ufności (CI, confidence interval): 0,79–2,89]; p = 0,208 [20] (ryc. 1).

Ocenę BEVA w dalszych liniach przeprowadzono także w badaniu z randomizacją *West Japan Oncology Group* — *WJOG 6210G* [21], do którego włączono chorych na mCRC lub nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego CRC, z potwierdzoną klinicznie lub radiologicznie progresją w trakcie lub w okresie do

3 miesięcy po ostatniej dawce ChT I linii zawierającej fluoropirymidynę, oksaliplatynę i bewacyzumab. Dodatkowo wymagano wykluczenia mutacji genu *KRAS* (*KRAS*wt) w eksonie 2 (kodony 12 lub 13) w centralnej lub lokalnej ocenie tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych. Do badania włączono 121 chorych, których poddano randomizacji do grup otrzymujących BEVA + FOLFIRI lub panitumumab + FOLFIRI. Po 2 chorych w każdej z grup wykluczono z dalszej analizy skuteczności z powodu niespełniania kryteriów włączenia. Po wystąpieniu progresji kolejną linię leczenia otrzymało 77,8% pacjentów, z których 34,1% podano bewacyzumab. Dodatkowo u 109 chorych przeprowadzono poszerzone profilowanie genetyczne w zakresie mutacji genów *KRAS* i *NRAS* — ekson 2 (kodony 12 i 13), ekson 3 (kodony 59, 61, 117 i 146) oraz *BRAF* — ekson 15 (kodon 600) — metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS, next-generation sequencing) DNA nowotworowego krążącego w surowicy. Mutację genu *BRAF* wykryto u 5 (4,6%) chorych, a genów *RAS* — u 14 (12,8%). Wyniki przedstawiono w sposób umożliwiający porównanie łącznej podgrupy z mutacją *BRAF* lub *RAS* z chorymi z guzami bez mutacji w badanych genach

(*wild-type*). Wśród chorych *BRAF*mt lub *RAS*mt ( $n = 11$ ) otrzymujących w II linii leczenia BEVA + FOLFIRI mediana OS wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI: 6,0–13,7) i była o 7,9 miesiąca mniejsza w porównaniu z podgrupą *wild type* ( $n = 44$ ) — 16,1 miesiąca (95% CI: 12,7–21,1). W przypadku PFS mediana była o 3 miesiące mniejsza w grupie *BRAF*mt niż w grupie *RAS*mt, odpowiednio: 3,7 miesiąca (95% CI: 1,8–6,0) vs. 6,7 miesiąca (95% CI: 5,4–9,4). Autorzy podali też, że wśród chorych ze zmianami mierzalnymi otrzymujących BEVA + FOLFIRI częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupie *BRAF*mt lub *RAS*mt wyniosła 18,2%, a u pacjentów bez mutacji 2,6%. Dostępne dane nie umożliwiały dalszych przeliczeń, a przy interpretacji wyników należy także pamiętać, że w grupie BEVA + FOLFIRI tylko 3 chorych wykazało obiektywną odpowiedź [21].

## Chemioterapia

W ocenie ChT w dalszych liniach leczenia chorych na mCRC z mutacją *BRAF* uwzględniono cztery próby kliniczne — dwie z nich umożliwiały ocenę zastosowania schematu FOLFIRI: RAISE [22] oraz 20050181 [23], a dwie irynotekanu w monoterapii: PICCOLO [24] oraz Spindler 2013 [25].

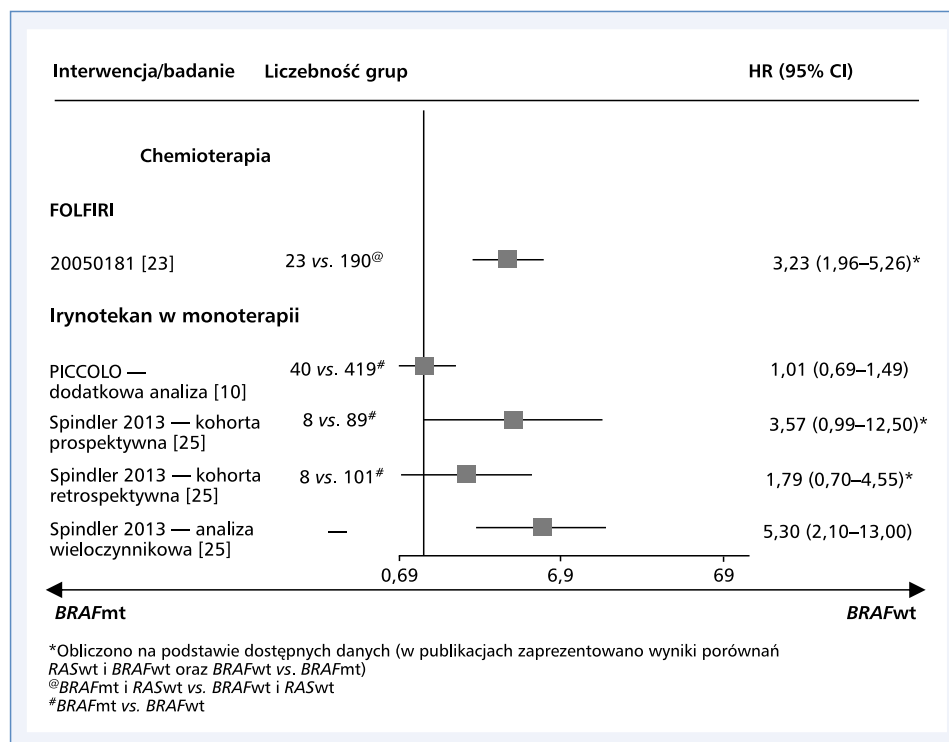
W badaniu RAISE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia ramucyrumabu + FOLFIRI w porównaniu z placebo + FOLFIRI u chorych na mCRC z progresją w trakcie lub w okresie 6 miesięcy po ostatniej dawce terapii I linii, obejmującej bewacyzumab, oksaliplatinę i fluoropirymidynę, o ile otrzymali przynajmniej 1 cykl leczenia [22]. Do próby włączono 1072 chorych, z czego eksploracyjna ocena wpływu obecności mutacji *RAS* i *BRAF* w tkance nowotworowej na skuteczność kliniczną interwencji była możliwa u 912, a *BRAF*mt (V600E) wykryto u 41 (4,5%) osób. Wśród pacjentów otrzymujących wyłącznie FOLFIRI mediana OS (4,2 miesiąca) była o 11,3 miesiąca mniejsza u chorych *BRAF*mt ( $n = 21$ ) w porównaniu z grupą *BRAF*wt i *RAS*wt ( $n = 143$ ) (15,5 miesiąca) oraz o 7,3 miesiąca w porównaniu z grupą *RAS*mt ( $n = 294$ ) (11,5 miesiąca). Mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca u chorych *BRAF*mt w odniesieniu do 5,7 miesiąca u chorych *BRAF*wt i *RAS*wt oraz 4,3 miesiąca w grupie *RAS*mt [22].

Kolejnym badaniem umożliwiającym ocenę schematu FOLFIRI w dalszych liniach leczenia mCRC z mutacją *BRAF* była próba kliniczna 20050181 [23]. W badaniu tym randomizacji do grup panitumumabu + FOLFIRI lub FOLFIRI poddano łącznie 1186 chorych, u których doszło do progresji w trakcie lub w okresie 6 miesięcy od zakończenia I linii chemioterapii mCRC zawierającej fluorouracyl. U 1014 spośród nich (85%) wykonano ocenę mutacji *RAS*, a następnie wśród 421 chorych z *RAS*wt u 45 osób (11%) wykazano obecność *BRAF*mt. Łącznie u 638 (54%) pacjentów występowały

mutacje w obrębie *RAS* lub *BRAF*. Rozszerzona diagnostyka genetyczna tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych u pacjentów z prawidłowym eksonem 2 genu *KRAS* objęła sekwencjonowanie metodą Sangera eksonów 3 (kodony 59/61) i 4 (kodony 117/146) genu *KRAS*, eksonów 2 (kodony 12/13), 3 (kodony 59/61) i 4 (kodony 117/146) genu *NRAS* oraz eksonu 15 (kodon 600) genu *BRAF*.

Autorzy badania 20050181 przeprowadzili eksploracyjną ocenę skuteczności klinicznej w zależności od stanu genu *BRAF*. Wśród chorych leczonych FOLFIRI mediana OS była o 9,7 miesiąca mniejsza u osób z guzami *BRAF*mt i *RAS*wt ( $n = 23$ ; 5,7 miesiąca) w porównaniu z chorymi *BRAF*wt i *RAS*wt ( $n = 190$ ; 15,4 miesiąca): HR = 5,00 (95% CI: 3,03–7,69) (ryc. 1). Mediana PFS w grupie chorych *BRAF*mt i *RAS*wt wyniosła 1,8 miesiąca i była o 3,7 miesiąca mniejsza od uzyskanej u osób *BRAF*wt i *RAS*wt (5,5 miesiąca): HR = 3,23 (95% CI: 1,96–5,26) (ryc. 2.). W obu przypadkach obserwowane różnice w zależności od obecności mutacji *BRAF* były znamienne statystycznie.

Kolejne dwie próby oceniały chemioterapię irynotekaniem w dalszych liniach leczenia zaawansowanego CRC z mutacją genu *BRAF*. Badanie RCT PICCOLO objęło chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego CRC, z wcześniejszą progresją w trakcie lub po chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę. Prawie wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej także oksaliplatinę. Po zmianie protokołu do badania włączano jedynie pacjentów z prawidłowymi kodonami 12, 13 i 16 genu *KRAS* (przy czym wymagany był brak wcześniejszej terapii anty-EGFR). Ostatecznie w analizie uwzględniono 460 chorych losowo przydzielonych do grupy otrzymujących panitumumab + irynotekan lub irynotekan [24]. Przeprowadzono również dalsze pirosekwencjonowanie dostępnego materiału tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych w kierunku kodonu 146 genu *KRAS*, kodonów 12, 13 i 61 genu *NRAS*, kodonów 542, 545, 546 i 1047 genu *PIK3CA* oraz kodonu 600 genu *BRAF*. Mutacje genu *BRAF* wykryto u 68 (14,8%) osób. U chorych otrzymujących tylko irynotekan OS był znamienne krótszy, jeśli występowała mutacja *BRAF* ( $n = 31$ ), w porównaniu z grupą z prawidłowymi wszystkimi wymienionymi genami — *all-wt* (*BRAF*wt i *RAS*wt i *PIK3CA*wt) ( $n = 163$ ): HR = 1,56 (95% CI: 1,03–2,37);  $p = 0,035$ . W badaniu tym oceniano również obiektywną odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), której częstość była dwukrotnie, ale nieznamienne statystycznie mniejsza u chorych *BRAF*mt w porównaniu z *all-wt*: 2 (6,5%) vs. 20 (12,3%); RB = 0,53 (95% CI: 0,13–2,14);  $p = 0,3688$  [24]. Dodatkowo, Seligmann i wsp. [10] przeprowadzili ocenę wpływu mutacji *BRAF* na skuteczność irynotekanu w monoterapii, wykorzystując dane poszczególnych pa-



Rycina 2. Hazard względny (HR, hazard ratio) czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, progression-free survival)

cientów włączonych do badania PICCOLO, biorąc pod uwagę całą populację, bez względu na obecność mutacji *KRAS*. Ocenie poddano grupę 459 chorych z oceną *BRAF*, w której obecność mutacji V600E stwierdzono u 40 osób. Mediana OS u osób *BRAFmt* była o 3,5 miesiąca mniejsza w odniesieniu do grupy *BRAFwt* (6,7 vs. 10,2 miesiąca), ale różnica nie osiągnęła znaczenia statystycznego: HR = 1,21 (95% CI: 0,84–1,76). Mediany PFS były zbliżone: 3,5 vs. 4,0 miesiąca; HR = 1,01 (95% CI: 0,69–1,49), natomiast szansa wystąpienia ORR była o 44%, ale nieznacząco statystycznie mniejsza: 5,0% vs. 8,1%, OR (iloraz szans; odds ratio) = 0,56 (95% CI: 0,13–2,49); p = 0,45.

Ostatnia z analizowanych prób to badanie bez randomizacji Spindler 2013 [25], w którym w dwóch kohortach — prospektywnej i retrospektywnej — analizowano wpływ mutacji genów *KRAS* i *BRAF* na wyniki stosowania monoterapii irynotekaniem w II linii u chorych na mCRC. Do badania włączono: w kohorcie prospektywnej 110 chorych, spośród których u 97 przeprowadzono ocenę tkanki guza pod kątem mutacji *BRAF*, które to stwierdzono u 8 (7%); w kohorcie retrospektywnej — 111 chorych, wśród których u 109 przeprowadzono genotypowanie, a *BRAFmt* wykryto u 8 (8%). Ocenę mutacji w kodonie 600 genu *BRAF* dokonano metodą amplifikacji allelospecyficznej (amplification refractory mutation system-quantitative PCR) DNA izolowanego z tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych.

W kohorcie prospektywnej HR OS dla porównania *BRAFmt* (n = 8) vs. *BRAFwt* (n = 89) wyniósł 3,33 (95% CI: 0,96–11,11), natomiast w kohorcie retrospektywnej — 1,05 (95% CI: 0,45–2,50) u — odpowiednio — 8 i 101 pacjentów. Ryzyko progresji lub zgonu (analiza PFS) było nieznacząco statystycznie większe u chorych *BRAFmt* zarówno w kohorcie prospektywnej: HR = 3,57 (95% CI: 0,99–12,50), jak i w kohorcie retrospektywnej: HR = 1,79 (95% CI: 0,70–4,54). W analizie wieloczynnikowej, uwzględniającej wiek, stan sprawności oraz stan genów *BRAF* i *KRAS*, obecność mutacji *BRAF* wiązała się ze znacząco gorszym rokowaniem: HR = 4,3 (95% CI: 1,7–10,6); p = 0,002 dla porównania *BRAFmt* vs. *BRAFwt* w analizie OS (ryc. 1) oraz HR = 5,3 (95% CI: 2,1–13,0); p = 0,0002 w ocenie PFS (ryc. 2). U żadnego chorego z mutacją *BRAF* nie wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie w porównaniu z 14% chorych bez mutacji w kohorcie prospektywnej oraz 15% w retrospektywnej; różnice te nie osiągnęły jednak znaczenia statystycznego [25].

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB, risk of bias) włączonych prac

Do przeglądu systematycznego włączono 5 badań RCT [20–24], jednak zastosowana w nich randomizacja nie odnosiła się do tematyki niniejszego przeglądu: stan genu *BRAF* nie stanowił kryterium włączenia, nie był

także czynnikiem stratyfikującym podczas randomizacji, analiza genetyczna dotyczyła zazwyczaj tylko części włączonych chorych, a ocena wpływu mutacji *BRAF* miała charakter eksploracyjny. Badania te nie zostały zaprojektowane w celu porównania interwencji, do których następowała randomizacja w populacji chorych z mutacją genu *BRAF*, a jedno z ramion obejmowało interwencję, której ocena skuteczności klinicznej nie stanowiła celu niniejszego przeglądu (panitumumab + FOLFIRI [21], ramucyrumab + FOLFIRI [22], panitumumab + irynotekan [24]). W jednym zaś z badań [20] możliwa była tylko ograniczona we wnioskowaniu ocena OS, ponieważ obserwacja w zakresie tego punktu końcowego objęła także zastosowanie u większości pacjentów BEVA w kolejnej linii leczenia po wystąpieniu progresji choroby. Ostatecznie we wspomnianych badaniach RCT istniała możliwość jedynie oceny skuteczności klinicznej w obrębie jednego ramienia badania wśród chorych ze stwierdzoną mutacją *BRAF* i odniesienia tych wyników do pacjentów z prawidłowym genotypem. Wobec tego uznano, że w kontekście niniejszej pracy zasadna będzie ocena ryzyka błędu systematycznego za pomocą skali dla badań bez randomizacji, gdyż pozwoli ona uwzględnić wyjściowe różnice charakterystyki demograficznej i klinicznej, wynikające z braku efektywnej randomizacji. W tabeli S3 przedstawiono wynik oceny ryzyka błędu systematycznego wszystkich 6 włączonych prac w skali ROBINS-I. Ryzyko błędu systematycznego było ogólnie wysokie, a większość stwierdzanych ograniczeń wynikała z analizy wyników jedynie w podgrupach wyróżnionych ze względu na stan genu *BRAF*, dla których wielu istotnych danych nie przedstawiono w publikacjach. Ze względu na konstrukcję skali ROBINS-I tak poważne ograniczenie w zakresie domeny czynników zakłócających przekłada się na krytycznie wysokie ryzyko w sumarycznej ocenie prawdopodobieństwa wiarygodności punktów końcowych badania, niezależnie od wyniku oceny pozostałych domen skali. Wyjątkiem była dodatkowa analiza badania PICCOLO [10], w której zastosowanie odpowiednich poprawek statystycznych pozwoliło częściowo zniwelować ryzyko błędu związane z nierównym rozkładem czynników prognostycznych między grupami — w związku z tym zbiorcze ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako poważne.

## Dyskusja

Zgodnie z doniesieniami literaturowymi obecność mutacji genu *BRAF* wiąże się ze znacznym skróceniem czasu przeżycia chorych na raka jelita grubego otrzymujących chemioterapię, zarówno w stadium wczesnym, jak i w zaawansowanym [26]. O ile dostępne są pewne dowody dotyczące skuteczności I linii leczenia zaawansowanej postaci nowotworu, dane odnośnie dalszego

postępowania są ograniczone. Zgodnie z wiedzą autorów jest to pierwszy opublikowany przegląd systematyczny dostępnych dowodów naukowych oceniających skuteczność bewacyzumabu i chemioterapii w II i dalszych liniach leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z mutacją V600E genu *BRAF*.

Mimo że do przeglądu włączono w większości badania RCT z grupą kontrolną, dostępne wyniki umożliwiały jedynie ocenę skuteczności klinicznej w obrębie pojedynczych ramion, samo zaś porównanie nie dotyczyło różnych interwencji w populacji chorych *BRAF*wt (obecność mutacji genu *BRAF* lub nawet wymóg oceny genetycznej w tym kierunku nie były kryterium włączenia do żadnej z prób RCT), a jedynie odniesienia wyników uzyskanych u osób z obecną mutacją do otrzymujących tę samą interwencję pacjentów z prawidłowym genotypem. Ocena wpływu mutacji *BRAF* na wynik leczenia miała zatem charakter eksploracyjny i była możliwa tylko u części chorych z dostępnym materiałem i wykonanym badaniem genetycznym. Jedynie jako cel badania obserwacyjnego Spindler 2013 [25] przyjęto analizę wpływu mutacji *BRAF* na skuteczność monoterapii irynotekaniem. Do badań WJOG 6210G [21] i PICCOLO [24] (po zmianie protokołu) włączano jedynie pacjentów z prawidłowym genem *KRAS*. Podobnie w badaniu 20050181 [23] rozszerzona diagnostyka genetyczna, uwzględniająca ocenę genu *BRAF*, objęła tylko chorych z *KRAS*wt. Ogólnie grupy kontrolne w badaniach RCT obejmowały chorych z prawidłowym genotypem, zarówno odnośnie do mutacji *BRAF*, jak i *RAS* (dodatkowo także *PIK3CA* w [24]). Tylko w jednym z badań poszerzone profilowanie genetyczne przeprowadzono, wykorzystując DNA nowotworowe krążące we krwi obwodowej [21]; w pozostałych izolowano je z tkanki guza utrwalonej w bloczkach parafinowych. Do większości prób klinicznych włączano pacjentów z przerzutowym CRC, a jedynie do dwóch — także w stadium nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym [21, 24].

Odnotowano jedynie szczątkowe dane umożliwiające ocenę skuteczności BEVA ( $\pm$  ChT) w II i dalszych liniach leczenia zaawansowanego CRC z mutacją genu *BRAF*. W jednym z badań (MOMA), dotyczącym zastosowania BEVA w I linii leczenia choroby przerzutowej, możliwa była wyłącznie ograniczona analiza OS, ze względu na to, że obserwacja ta obejmowała także kolejne linie leczenia, a większość pacjentów otrzymała ponownie terapię z BEVA [20]. Jednak — szacunkowo — takiej analizie poddanych zostało maksymalnie około 11 chorych z mutacją *BRAF*. Z kolei w innym badaniu (WJOG 6210G) ocena objęła łącznie 11 pacjentów z mutacją *BRAF* lub *RAS* i można zakładać, że ta pierwsza występowała tylko u około 3 osób [21]. Niemniej jednak w obu badaniach mediana OS była konsekwentnie mniejsza u pacjentów z mutacją *BRAF*, odpowiednio o 39% i 49% [20, 21], ryzyko zgonu było w tej grupie



1,5-krotnie większe [20], a mediana PFS mniejsza o 45% [21]. Informacje na temat częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej bewacyzumabem były zbyt szczątkowe, co uniemożliwia wnioskowanie.

Badania dotyczące skuteczności chemioterapii w dalszych liniach leczenia (FOLFIRI lub irynotekan w monoterapii) również charakteryzowały się istotnymi ograniczeniami, niemniej liczebność poddanej ocenie populacji *BRAF*mt była w tym przypadku wyraźnie większa: od 16 do 31 (40, uwzględniając alternatywną analizę danych badania PICCOLO [10]) chorych w poszczególnych badaniach [22–25], łącznie 91 pacjentów (100, uwzględniając badanie PICCOLO [10]). W przypadku stosowania FOLFIRI w jednym z badań w grupie *BRAF*mt mediana OS była o 73% mniejsza, a mediana PFS o 53% [22], natomiast w drugim o odpowiednio 63% i 67% [23]. Ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było kilkukrotnie wyższe, jeśli była obecna mutacja: 5-krotnie [23], około 1,5-krotnie [10, 24] oraz ponad 4-krotnie (analiza wieloczynnikowa [25]), a różnice były znamienne statystycznie. Ryzyko zgonu lub progresji choroby było ponad 3- i 4-krotnie większe (odpowiednio [23] i [25] — analiza wieloczynnikowa), chociaż w alternatywnym oszacowaniu wyników badania PICCOLO nie wykazano znaczącej różnicy w PFS (mediana mniejsza o 12%, HR = 1,01 [10]).

W odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi na leczenie dostępne dane były znacząco ograniczone; w jednym z badań odnotowano blisko 2-krotnie mniejszą częstość wystąpienia tego punktu końcowego u pacjentów *BRAF*mt (różnica nieistotna statystycznie) [10, 24], w drugim zaś obiektywna odpowiedź na leczenie nie wystąpiła u żadnej osoby z mutacją *BRAF* [25].

Seligmann i wsp. [10] przeprowadzili ocenę wpływu mutacji *BRAF* na wyniki leczenia zaawansowanego CRC z zastosowaniem chemioterapii standardowej, wykorzystując dane poszczególnych pacjentów włączonych do badań RCT COIN [27, 28] i FOCUS [29] (oksaliplatyna i fluorouracyl w I linii) oraz PICCOLO [24] (irynotekan w II linii). Wyniki tej dodatkowej analizy dotyczące badania PICCOLO przedstawiono w głównej części artykułu. W odniesieniu do I linii leczenia choroby zaawansowanej autorzy stwierdzili, że obecność mutacji *BRAF* jest znamienym czynnikiem prognostycznym dla OS [łączone dane dla obu prób RCT: mediana 10,8 vs. 16,4 miesiąca; HR = 1,49 (95% CI: 1,23–1,80);  $p < 0,001$ ], także po dopasowaniu do charakterystyk wyjściowych. Nie zaobserwowano natomiast wyraźnego wpływu mutacji na PFS i ORR. Ocenie poddano również przeżycie po progresji, definiowane jako czas od progresji do zgonu wśród chorych z progresją; jeśli data progresji była nieznana, brano pod uwagę datę podania ostatniego cyklu chemioterapii. Pacjenci z mutacją *BRAF* cechowali się krótszym czasem przeżycia po progresji w porównaniu

z osobami z prawidłowym genem w obu badaniach I linii (COIN i FOCUS) [wyniki dla obu prób klinicznych: mediana 3,2 vs. 8,6 miesiąca; HR = 1,72 (95% CI: 1,35–2,19);  $p < 0,001$ ] [10]. Warto podkreślić, że znamienne mniej chorych *BRAF*mt otrzymywało kolejną linię leczenia (33% vs. 51%;  $p < 0,001$ ), zaobserwowano także znamienne większy odsetek chorych *BRAF*mt z szybką progresją ( $< 6$  miesięcy) zarówno w I, jak i w II linii — 36,5% w odniesieniu do pacjentów bez mutacji — 21,9%;  $p < 0,001$  [10].

Należy zauważyć, że wnioskowanie oparte na zgromadzonych danych obarczone jest niepewnością — związaną z jednej strony z małą liczebnością populacji chorych *BRAF*mt, z drugiej zaś — z ograniczeniami metodologicznymi prób uwzględnionych w analizie. Także ogólnie wysokie ryzyko błędu systematycznego we włączonych badaniach w dużym stopniu ogranicza wnioski płynące z analizy. To ryzyko wynika głównie z charakteru prowadzonych analiz, które były możliwe do przeprowadzenia jedynie wówczas, gdy włączone badania traktowano jako jednoramienne. Należy zaznaczyć, że wynik oceny pozostałych domen skali ROBINS-I był lepszy, choć nie zmienia to sumarycznej oceny ryzyka błędu systematycznego. Heterogeniczność kliniczna prób (szczególnie w zakresie stosowanych interwencji) uniemożliwia właściwą syntezę danych i może wpływać na interpretację i możliwość odniesienia wyników przeglądu do docelowej populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego.

Mimo wskazanych licznych ograniczeń przeprowadzona analiza dość jednoznacznie wskazuje na mniejszą skuteczność badanych interwencji (bewacyzumab ± chemioterapia lub chemioterapia) u chorych *BRAF*mt. W tej grupie żadna z badanych terapii nie dawała efektów leczenia porównywalnych z tymi osiąganymi u pacjentów z *BRAF*wt. Zaletą niniejszego przeglądu systematycznego jest wyszukiwanie, które zostało przeprowadzone w 3 bazach danych i w celu kompleksowej oceny skuteczności badanej interwencji objęło także badania bez randomizacji. Nie poszukiwano jednak nieindeksowanej w bazach medycznych literatury szarej oraz badań w toku, co mogło wpłynąć na zakres opisanych dowodów. Selekcjonowano jedynie artykuły pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim; ponadto badań było niewiele, a część z nich nie w pełni odpowiadała na zadane pytanie kliniczne, co także stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Stosowanie inhibitorów BRAF w skojarzeniu z innymi preparatami może się okazać skuteczniejsze od monoterapii, która może doprowadzać do oporności przez wtórną aktywację szlaku MAPK — mechanizm ten może wynikać ze wzmożonej aktywności EGFR i sygnalizacji szlaku MEK/ERK [1, 2, 30, 31]. W związku z tym szczególne nadzieje pokłada się w skojarzeniu inhibitorów BRAF z lekami skierowanymi przeciwko

równoległym ścieżkom sygnałowym [1, 6]. Obiecujące wydają się wyniki niedawno opublikowanego badania III fazy BEACON, w którym skojarzenie cetuksymabu (lek anty-EGFR), enkorafenibu (inhibitor BRAF) oraz binimetinibu (inhibitor MEK), a także cetuksymabu z enkorafenibem w II lub III linii leczenia znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych z mutacją V600E BRAF w porównaniu ze standardową terapią [32]. Nadzieję wzbudza także schemat leczenia zawierający dabrafenib (inhibitor BRAF), panitumumab (anty-EGFR) i trametynib (inhibitor MEK), który wykazał się obiecującą skutecznością u pacjentów z mutacją V600E BRAF [33]. Oba te schematy są obecnie zalecane w amerykańskich wytycznych NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) w leczeniu pacjentów z mCRC z obecną mutacją BRAF w II i dalszych liniach leczenia [7].

### Komentarz kliniczny (P.P.)

Kiedy dochodzi do uogólnienia się raka jelita grubego, mutacja V600E genu BRAF, występująca u około 10% chorych, jest czynnikiem szczególnie istotnie pogarszającym rokowanie. Mediana czasu przeżycia chorych włączanych do współcześnie prowadzonych badań klinicznych III fazy wynosi ponad 30 miesięcy, ale jeśli występuje mutacja BRAF, wartość ta obniża się 2- lub 3-krotnie [36].

Wykazano, że poddawani chemioterapii pacjenci z guzami z mutacją BRAF rzadziej niż pozostałe osoby otrzymują systemowe leczenie kolejnych linii, co wynika z dość dynamicznej progresji, często powodującej objawy i pogorszenie stanu sprawności ogólnej, uniemożliwiające dalsze prowadzenie leczenia przeciwnowotworowego. Do niedawna to zaburzenie molekularne nie było rutynowo badane u chorych włączanych do badań klinicznych, dlatego dane dotyczące skuteczności różnych schematów chemioterapii i leków biologicznych opierają się w większości na wynikach analiz retrospektywnych i są nieuchronnie obciążone błędem selekcji. Jednak dane te dość spójnie wskazują, że poza niekorzystnym wpływem na rokowanie mutacja BRAF V600E jest czynnikiem warunkującym brak skuteczności lub bardzo niewielką korzyść z zastosowania przeciwciał anty-EGFR, zwłaszcza w monoterapii.

Z podanych wyżej powodów sugeruje się, aby u chorych z tym zaburzeniem molekularnym systemowe leczenie I linii było jak najbardziej intensywne (chemioterapia co najmniej dwulekowa lub nawet trójlekowa, czyli schemat FOLFOXIRI), najlepiej z dołączeniem bewacyzumabu.

Dane dotyczące wartości leczenia kolejnych linii są niezwykle skąpe, ale skuteczność chemioterapii i leków antyangiogennych wydaje się niewielka, co potwierdza niniejszy przegląd systematyczny.

Po sukcesach odniesionych u chorych na czerniaka naturalnym wyborem w terapii kolejnej linii wydawały się inhibitory kinazy tyrozynowej BRAF, zwłaszcza w skojarzeniu z inhibitorami MEK, ale przeprowadzone badania kliniczne wczesnych faz okazały się rozczarowujące [33]. Pewnym optymizmem mogą napawać dopiero próby zastosowania terapii trójlekowej, dodatkowo zawierającej przeciwciało anty-EGFR. Niedawno opublikowano wyniki badania III fazy BEACON, przeznaczonego dla wcześniej leczonych chorych z mutacją BRAF V600E. Wykazano, że skojarzenie cetuksymabu z inhibitorem BRAF (enkorafenibem), jak również terapia trójlekowa zawierająca dodatkowo inhibitor MEK (binimetynib) wpłynęły na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu do pogorszenia jakości życia w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią zawierającą irynotekan [32, 37].

Kolejną potencjalnie bardzo skuteczną metodą leczenia jest immunoterapia anty-PD1 (*programmed cell death protein 1*; receptor programowanej śmierci komórki 1) lub skojarzona anty-PD1 i anty-CTLA4 (*cytotoxic T cell antigen 4*; białko kodowane przez gen *CTLA4*), ponieważ dość często z mutacją BRAF V600E współistnieje niestabilność mikrosatelitarna będąca korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla tego właśnie leczenia [38]. Dostępne dane pochodzą jednak z badań II fazy bez grupy kontrolnej, a chorzy z mutacją BRAF V600E stanowili w nich mniejszość [39].

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Finansowanie

Przegląd systematyczny został sfinansowany przez firmę Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.

Załączniki dostępne on-line na stronie: [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/68393](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/68393)

### Piśmiennictwo

1. Potocki PM, Wysocki PJ. BRAF — a new therapeutic target in colorectal cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14, doi: 10.5603/OCP.2018.0013.
2. Ducreux M, Chamseddine A, Laurent-Puig P et al. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11: 1758835919856494, doi: 10.1177/1758835919856494, indexed in Pubmed: 31244912.
3. Zalesna I, Hartman ML, Czyż M. [BRAF mutation in progression and therapy of melanoma, papillary thyroid carcinoma and colorectal adenocarcinoma]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016; 70: 471–488, doi: 10.5604/17322693.1201719, indexed in Pubmed: 27180965.
4. Rad R, Cadiñanos J, Rad L, et al. A genetic progression model of Braf(V600E)-induced intestinal tumorigenesis reveals targets for ther-

- apeutic intervention. *Cancer Cell*. 2013; 24(1): 15–29, doi: [10.1016/j.ccr.2013.05.014](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.05.014), indexed in Pubmed: [23845441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23845441/).
5. Clancy C, Burke JP, Kalady MF, et al. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013; 15(12): e711–e718, doi: [10.1111/codi.12427](https://doi.org/10.1111/codi.12427), indexed in Pubmed: [24112392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112392/).
  6. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011; 117(20): 4623–4632, doi: [10.1002/ncr.26086](https://doi.org/10.1002/ncr.26086), indexed in Pubmed: [21456008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456008/).
  7. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Colon Cancer. Version 1.2020 — December 19, 2019.
  8. Seppälä TT, Böhm JP, Friman M, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112(12): 1966–1975, doi: [10.1038/bjc.2015.160](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.160), indexed in Pubmed: [25973534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973534/).
  9. Krakowska M, Potemski P. New treatment options for patients with metastatic colorectal cancer in Poland. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13: 156–160, doi: [10.5603/OCP.2017.0014](https://doi.org/10.5603/OCP.2017.0014).
  10. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol*. 2017; 28(3): 562–568, doi: [10.1093/annonc/mdw645](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw645), indexed in Pubmed: [27993800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993800/).
  11. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(9): 845–852, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70175-3), indexed in Pubmed: [20702138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20702138/).
  12. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2014; 50(1): 57–63, doi: [10.1016/j.ejca.2013.08.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.024), indexed in Pubmed: [24138831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24138831/).
  13. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(13): 1306–1315, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9), indexed in Pubmed: [26338525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338525/).
  14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.
  15. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51(5): 587–594, doi: [10.1016/j.ejca.2015.01.054](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.054), indexed in Pubmed: [25673558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25673558/).
  16. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112(12): 1888–1894, doi: [10.1038/bjc.2015.173](https://doi.org/10.1038/bjc.2015.173), indexed in Pubmed: [25989278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25989278/).
  17. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: i4898, doi: [10.1136/bmj.i4898](https://doi.org/10.1136/bmj.i4898), indexed in Pubmed: [31462531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/).
  18. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355: i4919, doi: [10.1136/bmj.i4919](https://doi.org/10.1136/bmj.i4919), indexed in Pubmed: [27733354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733354/).
  19. Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
  20. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. GONO Foundation Investigators. Phase II randomised study of maintenance treatment with bevacizumab or bevacizumab plus metronomic chemotherapy after first-line induction with FOLFOXIRI plus Bevacizumab for metastatic colorectal cancer patients: the MOMA trial. *Eur J Cancer*. 2019; 109: 175–182, doi: [10.1016/j.ejca.2018.12.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.028), indexed in Pubmed: [30735919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30735919/).
  21. Shitara K, Yonesaka K, Denda T, et al. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. *Cancer Sci*. 2016; 107(12): 1843–1850, doi: [10.1111/cas.13098](https://doi.org/10.1111/cas.13098), indexed in Pubmed: [27712015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712015/).
  22. Yoshino T, Portnoy DC, Obermannová R, et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE—a global phase III study. *Ann Oncol*. 2019; 30(1): 124–131, doi: [10.1093/annonc/mdy461](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy461), indexed in Pubmed: [30339194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339194/).
  23. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase III study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(24): 5469–5479, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-0526](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0526), indexed in Pubmed: [26341920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341920/).
  24. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(8): 749–759, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70163-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70163-3), indexed in Pubmed: [23725851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725851/).
  25. Spindler KG, Appelt AL, Pallisgaard N, et al. KRAS-mutated plasma DNA as predictor of outcome from irinotecan monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013; 109(12): 3067–3072, doi: [10.1038/bjc.2013.633](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.633), indexed in Pubmed: [24263065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24263065/).
  26. Sanz-García E, Argiles G, Elez E, et al. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol*. 2017; 28(11): 2648–2657, doi: [10.1093/annonc/mdx401](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx401), indexed in Pubmed: [29045527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045527/).
  27. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011; 377(9783): 2103–2114, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60613-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60613-2), indexed in Pubmed: [21641636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641636/).
  28. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. MRC COIN Trial Investigators. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(7): 642–653, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70102-4), indexed in Pubmed: [21641867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641867/).
  29. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. FOCUS Trial Investigators, National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9582): 143–152, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61087-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61087-3), indexed in Pubmed: [17630037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17630037/).
  30. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012; 483(7387): 100–103, doi: [10.1038/nature10868](https://doi.org/10.1038/nature10868), indexed in Pubmed: [22281684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281684/).
  31. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov*. 2012; 2(3): 227–235, doi: [10.1158/2159-8290.CD-11-0341](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0341), indexed in Pubmed: [22448344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22448344/).
  32. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in v600e-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(17): 1632–1643, doi: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075), indexed in Pubmed: [31566309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566309/).
  33. Corcoran RB, André T, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with -mutant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2018; 8(4): 428–443, doi: [10.1158/2159-8290.CD-17-1226](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1226), indexed in Pubmed: [29431699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29431699/).
  34. Tabernero J, Takayuki Y, Cohn AL, et al. 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, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70127-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70127-0), indexed in Pubmed: [25877855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877855/).
  35. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(31): 4706–4713, doi: [10.1200/JCO.2009.27.6055](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055), indexed in Pubmed: [20921462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921462/).
  36. Ursem C, Atreya CE, Van Loon K. Emerging treatment options for -mutant colorectal cancer. *Gastrointest Cancer*. 2018; 8: 13–23, doi: [10.2147/GICCT.S125940](https://doi.org/10.2147/GICCT.S125940), indexed in Pubmed: [29628780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628780/).
  37. Kopetz S, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol*. 2020; 38(4\_suppl): 8–8, doi: [10.1200/jco.2020.38.4\\_suppl.8](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.4_suppl.8).
  38. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. 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, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9), indexed in Pubmed: [28734759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28734759/).
  39. Morse MA, Hochster H, Benson AI. Perspectives on treatment of metastatic colorectal cancer with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist*. 2020; 25(1): 33–45, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0176](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0176), indexed in Pubmed: [31383813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383813/).