

Az örökletes vastagbélrákok kezelése

UHLYARIK ANDREA

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Uhlyarik Andrea, Semmelweis Egyetem, II. Sz.
Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.,
e-mail: uhlyarik.andrea@med.semmelweis-univ.hu,
tel.: 06-30-237-9006

Közlésre érkezett:

2020. január 11.

Elfogadva:

2020. január 28.

Az örökletes kórképek talaján kialakuló daganatok az összes kolorektális karcinóma közel 6–10%-áért felelősek. A polipózzissal járó formák felismerése fenotípusuk alapján könnyebb, a polipózzissal nem járó esetek diagnosztizálása azonban nehezebb. Ez utóbbi típus felismerését, szűrését segítheti a már kialakult daganatok MSI/MMR státuszának meghatározása, mely módszer jóval érzékenyebb a hagyományos, kizárólag családi anamnézis alapján történő szűrésnél. A daganatok MSI/MMR vizsgálata az adjuváns és palliatív kezelés megválasztásában is segítséget nyújthat, ezért minden kolorektális karcinóma esetében javasolt. Közleményünkben összefoglaljuk a hereditár kórképekkel kapcsolatban rendelkezésre álló ismereteket, valamint áttekintjük az MSI/MMR státuszának a kolorektális karcinóma terápiája megválasztásában betöltött szerepét. *Magy Onkol* 64:32–37, 2020

Kulcsszavak: kolorektális karcinóma, örökletes kórképek, szűrés, MSI/MMR, immunterápia

Inherited colorectal cancer syndromes account for 6–10% of all cases. The diagnosis of the polypoid forms is easier due to their phenotypes, compared to the non-polypoid cases. The evaluation of the MSI/MMR status of the already developed colorectal cancer cases could help in the recognition and screening of the latter forms. This screening method is much more sensitive than that solely based on family anamnestic data. The MSI/MMR status of the tumor also could help in adjuvant or palliative treatment planning, therefore it is recommended in all colorectal cancer cases. Here we review the available information regarding the inherited colorectal cancer syndromes, and the role of MSI/MMR status in the management of colorectal cancers.

Uhlyarik A. Therapeutic aspects of inherited colorectal cancer syndromes. Magy Onkol 64:32–37, 2020

Keywords: colorectal carcinoma, inherited syndrome, screening, MSI/MMR, immunotherapy

BEVEZETÉS

Magyarországon évente több mint 10 000 kolorektális karcinómában (CRC) szenvedő beteget diagnosztizálnak, 2004-ben 9401 esetet jelentettek, 2014-ben 10 684-et. A betegszám tehát emelkedett, azonban a mortalitás ennek ellenére lényegesen nem változott, 2004-ben 4979 beteg hunyt el CRC következtében, 2014-ben ez a szám 5017 volt (1).

A betegek bizonyos hányadában a vastagbél daganat örökletes kórképek talaján alakul ki. Az örökletes formák felismerése, a genetikai szűrés nem kizárólag csak az adott beteg kezelését befolyásolhatja, hanem a családtagok szűrését is lehetővé teszi. Ez utóbbi segítségével csökkenthetjük az invazív daganatok kialakulásának kockázatát, valamint lehetővé válik a daganatok korai stádiumban való felismerése. Elsősorban a családi anamnézis, valamint a kolonoszkópos kép alapján merülhet fel annak a gyanúja, hogy hereditár kórkép áll a daganat kialakulásának hátterében. Molekuláris patológiai vizsgálatok segíthetnek a szűrésben, a Lynch-szindróma vonatkozásában klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az MMR/MSI státusz alapján történő szűrés a családi anamnézisen alapuló módszernél jóval sikeresebb (2).

A mismatch repair (MMR) defektus (dMMR) egyik jellemzője a mikroszatellita-instabilitás (MSI). Az instabil mikroszatellita-régiók aránya alapján megkülönböztetünk MSI-high (MSI-H) és MSI-low (MSI-L) daganatokat. A dMMR, valamint MSI-H tumorok biológiai viselkedésük szempontjából azonos csoportba tartoznak. Amennyiben mikroszatellita-instabilitás nem mutatható ki, mikroszatellita-stabil (MSS) tumorokról beszélünk. Azokban az esetekben, ahol MMR-defektus nem igazolódik, proficiens MMR (pMMR) státusz véleményezhető. A kolorektális daganatok körülbelül 19%-ában van jelen szomatikus MMR-mutáció (3).

Az összes, kolorektális karcinóma miatt kezelt beteg mintegy 6–10%-ában mutatható ki a daganatkialakulás szempontjából magasabb kockázatot jelentő csírasedes genetikai mutáció. Azokban az esetekben, ahol a kolorektális daganat az 50. életév előtt alakul ki, ez az arány lényegesen magasabb, mintegy 20% (2). Más közlemények alapján 2–5% a jól definiált örökletes kórképek, mint pl. a Lynch-szindróma, familiáris adenomatózus polipózis (FAP), MUTYH-polipózis, valamint bizonyos hamartomatózus polipózisok aránya. Ezek a szindrómák kivül a kolorektális daganatok közel egyharmadánál figyelhető meg fokozott családi kockázat, mely hátterében valószínűleg több, gyakoribb, de nem annyira magas penetranciájú génhiba állhat (4).

AZ VASTAGBÉLRÁK ÖRÖKLETES FORMÁI

Fenotípusuk alapján megkülönböztetünk polipózissal járó, valamint polipózissal nem járó szindrómákat. A polipózissal járó szindrómák közé tartoznak adenomatózus, hamartomatózus, kevert és ún. fogazott (serrated) típusúak. A polipózissal nem járó szindrómák közül a Lynch-szindróma jelentősége kiemelkedő.

Polipózissal járó szindrómák – adenomatózus polipózisok

Familiáris adenomatózus polipózis (FAP): a kórképet a tápcsatornában kialakuló, változó számú, gyakran megszámlálhatatlan polip jellemzi. A domináns öröklésmentet mutató FAP-szindrómában az APC gén csírasedes mutációja, a normális allél elvesztése vezet a polipok kialakulásához. Prevalenciája 1:10 000. Az APC gén a WNT jelátviteli út fontos része, annak gátlásában van szerepe. Kolonoszkópia során több száz, akár több ezer polip látható. A kolonkarcinóma kialakulásának rizikója magas, a daganat kialakulása az élet folyamán szinte elkerülhetetlen, a betegek 95%-ánál alakul ki CRC 50 éves koruk előtt (4).

Attenuált FAP (AFAP): klinikai képét kevesebb polip megjelenése jellemzi, általában 10–100 között változik a számuk. A betegség kórlefolása kedvezőbb, a betegek 80 éves koráig a CRC kialakulásának rizikója alacsonyabb, 69% (5).

„Polymerase proofreading” asszociált polipózis (PPAP): szintén domináns öröklésmentet mutató, adenomatózus polipok képződésével járó kórkép, melyet a POLE és POLD gének mutációja jellemez. A betegség klinikai képe megjelenhet autoszomális domináns vagy attenuált formában (2).

MUTYH-asszociált polipózis (MAP): ritka, öröklésmentet autoszomális recesszív. A repairgén mindkét alléljének csírasedes mutációja következtében alakul ki. A fenotípus jelentős mértékben változó lehet. A csak egyik allél mutációját hordozó betegekben a CRC kockázatának 1,5–2-szeres emelkedését figyelték meg, mindkét allél elvesztése esetén a kockázat az AFAP-hoz hasonló, 80% (4, 6).

A fenti kórképeken kívül két további, recesszív öröklésmentet mutató gént azonosítottak a közelmúltban, ezek az NTHL1 és az MSH3 (2).

Polipózissal járó szindrómák – hamartómák

A hamartomatózus polip képződésével járó örökletes kórképek ritkák, prevalenciájuk az adenomatózus polipózis szindrómák megközelítőleg 1/10-e (2). A következő autoszomális domináns öröklésmentetű kórképeket soroljuk ide.

Peutz-Jeghers-szindróma (PJS): a gasztrointesztinális traktusban megjelenő hamartomatózus polipokat extra-intesztinális tünetek is kísérik, melyek közül a jellegzetes nyálkahártya-pigmentációt emelnénk ki. A gasztrointesztinális polipózissal járó tünetek általában 20–30 éves kor körül jelentkeznek. A kolorektális karcinómán kívül egyéb rosszindulatú daganatos megbetegedések kialakulására is lehet számítani, az érintett betegekben beszámoltak például petefészek-, emlő-, hasnyálmirigy-, tüdődaganatok kialakulásáról is. Az érintett szuppresszorgén a 19p13 kromoszómán található STK11 (LKB1) (2). A gasztrointesztinális daganatok kialakulásának kockázata az élet folyamán körülbelül 70% (4), ezen belül a kolorektális tumoroké 39–57% (7).

Juvenilis polipózis szindróma (JPS): klinikai tünetei vérzés vagy intussuszcipció formájában már csecsemőkorban jelent-

kezhetnek, azonban a betegek bizonyos hányada a második vagy harmadik évtizedig akár tünetmentes is maradhat. Az érintett gének, SMAD4 /MADH4 (18q21.1 kromoszóma), valamint a BMPR1A (10q21-22 kromoszóma) csíravonalas mutációja nem minden esetben mutatható ki (7). Az élet folyamán a gasztrointesztinális karcinóma kialakulásának kockázata meghaladja az 50%-ot (4, 8), a kolorektális karcinóma esélye 39–68% (7).

A **PTEN-hamartóma szindróma (PHTS)** családba a Banayan–Riley–Ruvalcaba- és a Cowden-szindrómák tartoznak. A mutáció a PTEN tumorsuppresszor gént érinti, mely a 10q23.3 kromoszómán található. A kolorektális daganatok kialakulásának kockázata az élet folyamán emelkedett, 18% (7).

Egyéb polipózissal járó szindrómák

Kevert polipózis: többféle szövettani típusú, fogazott, hamartomatózus és adenomatózus polipok együttes megjelenése jellemzi, a kolorektális karcinóma esélyének kialakulása emelkedett. A pontos genetikai háttér sok esetben nehezen megfogható, más esetekben a GREM1 útvonal érintettségét igazolták.

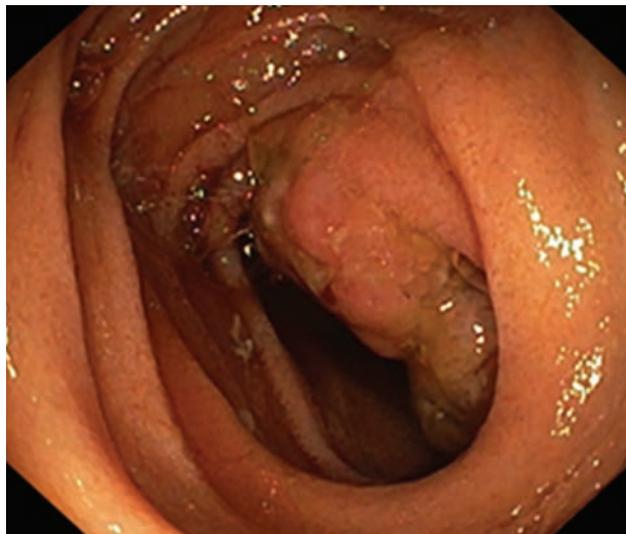
Fogazott polipózis: a kórkép régebben hiperplasztikus polipózis néven volt ismert. A diagnózis felállítása a WHO vonatkozó kritériumain alapul. Több esetben az RNF43 tumorsuppresszor gén csíravonalas mutációját sikerült igazolni. A CRC kialakulásának rizikója 50% felett van (2, 4).

Polipózissal nem járó szindrómák

A vastagbél-daganatok kialakulásának szempontjából genetikai kockázatnak kitett betegek legnagyobb részénél nem találkozunk a jól felismerhető polipózissal járó fenotípussal. A polipózissal nem járó szindrómákon belül megkülönböztünk mismatch repair deficiens (dMMR) és proficiens (pMMR) daganatokat.

A **Lynch-szindróma** vagy régebbi nevén hereditær nonpolipózis kolorektális rák (HNPCC) a DNS mismatch repair gének (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), vagy az EPCAM csíravonalas mutációjával jár. Ez utóbbi gén felelős az MSH2 epigenetikus csendesítéséért. A betegek egy mutált és egy vad allélt örökölnek, a daganat kialakulásához a másik allél inaktiválódása is szükséges, mutáció vagy epigenetikus csendesítés következtében. Ekkor a DNS-hibák javítási lehetőségének hiányában mutációk halmozódnak fel, elsősorban a DNS-szakaszok mikroszatellita-régióiban, mikroszatellita-instabilitás alakul ki. A mikroszatellita-instabilitás a Lynch-szindróma egyik jellemzője, kolorektális tumorokon kívül egyéb daganatok, endometrium-, gyomor-, vékonybél- (1. ábra), hasnyálmirigy-, húgyúti, ovárium-, prosztata-, agydaganatok mellett faggyúmirigy-eredetű bőrtumorok is kialakulhatnak (2, 9). Az összes vastagbél-daganat 1–3%-a alakul ki Lynch-szindróma talaján (10). A kolorektális daganatok kialakulásának esélye az érintett betegekben magas, életük folyamán mintegy 30–73% (9).

MMR-proficiens hereditær nonpolipózis kolorektális karcinóma: Az Amszterdami kritériumoknak megfelelő pozitív családi anamnézis (3 érintett rokon, 2 generáción belül, ≥ 1



1. ÁBRA. Lynch-szindrómás beteg jejunális adenokarcinóma képe kapszulas endoszkópia során a proximális jejunumban. Dr. Müllner Katalin (Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika) anyagából

50 éves kor alatt diagnosztizált) ellenére sem mutatható ki minden esetben MMR-deficiencia, a betegek közel 40–50%-ában pMMR tumor igazolódik. Több közlemény is utal az RSP20 gén szerepére. A kórlefolyás különbözik a dMMR esetektől, nem alakulnak ki a kolorektális régió kívüli daganatok, a kolorektális karcinóma kialakulásának kockázata is alacsonyabb, csak mintegy kétszeres, a betegek életkilátásai is jobbak (2, 9, 11).

DIAGNÓZIS, SZŰRÉSI LEHETŐSÉGEK

A kolorektális karcinóma örökletes formáival kapcsolatba hozható, polipózissal járó, vagy polipózissal nem járó szindrómák diagnózisa általában a felsorolt kórképek klinikai megjelenésén, valamint a családi anamnézisen alapul, melyet genetikai vizsgálatokkal kell megerősíteni. A polipózissal járó szindrómák esetén a polipok szövettani vizsgálata is segítséget adhat a szükséges genetikai vizsgálatok meghatározásához. Az öröklődő kórképek felismerése egyrészt fontos az adott beteg kezelése, követése szempontjából, másrészt segítséget nyújt a családtagok szűrésének, követésének megtervezéséhez. A kórképeket, az érintett géneket és a kolorektális daganatok rizikóját az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az MSI-státusz ismerete minden kolorektális daganatos megbetegedés esetén kiemelt jelentőséggel bír. Egyrészt az MSI-H betegeket tovább kell szűrni Lynch-szindróma irányába, másrészt az MSI-státusz ismerete fontos a betegek adjuváns, illetve palliatív szisztémás kezelésének optimális megválasztása érdekében. Az MSI-H esetekben a BRAF vizsgálata tovább pontosíthatja a diagnózist, BRAFV600 mutáció jelenléte szomatikus mutációra utal, ezekben az esetekben Lynch-szindróma nem valószínű (2).

1. TÁBLÁZAT. A vastagbélrák örökletes formái, az érintett gének és a kolorektális karcinóma rizikója

Szindróma	Öröklésmenet	Érintett gének	CRC-rizikó
FAP	domináns	APC	95%
AFAP	domináns	APC	69%
PPAP	domináns	POLE, POLD	NA
MAP	recesszív	MUTYH	1,5-2×* 80%**
NTHL1	recesszív	NTHL1	NA
MSH3	recesszív	MSH3	NA
PJS	domináns	STK11	39–57%
JPS	domináns	SMAD4, BMPR1A	39–68%
PHTS	domináns	PTEN	18%
Kevert polipózis	domináns	GREM1	NA
Fogazott polipózis	domináns	RNF43	>50%
Lynch-szindróma	domináns	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	30–73%
pMMR HNPCC	domináns	RPS20	2x***

CRC: kolorektális karcinóma, FAP: familiáris adenomatózus polipózis, AFAP: attenuált familiáris polipózis, MAP: MUTYH-asszociált polipózis, PJS: Peutz-Jeghers-szindróma, JPS: juvenilis polipózis szindróma, PHTS: PTEN-hamartóma szindróma, pMMR HNPCC: MMR-proficiens hereditér nonpolipózis kolorektális karcinóma, NA: nincs adat. *Monoallél-hordozókban, **mindkét allél vesztese esetén, ***átlagpopulációhoz képest

SURVEILLANCE

Az öröklődő kórképek esetében a kolorektális daganatok különböző életkorban eltérő kockázattal alakulhatnak ki, ezért az endoszkópos ellenőrzés megtervezésekor a pontos diagnózis ismeretében ezt figyelembe kell venni. A kolorektális karcinóma rizikójának pontos felmérése segíthet az érintett családtagok számára a szűrés kezdeti időpontjának megválasztásában, a szükséges vizsgálatok gyakoriságának meghatározásában, biztosítja a betegek megfelelő ellenőrzését, vagy éppen ellenkezőleg, segít elkerülni a felesleges vizsgálatokat. Az erre vonatkozó javaslatokat a 2. táblázatban foglaltuk össze (2).

DAGANATMEGELŐZÉS: KEMOPREVENCIÓ ÉS SEBÉSZET

Klinikai vizsgálatokkal alátámasztott adat csak a Lynch-szindróma talaján kialakuló malignus betegségekkel kapcsolatban áll rendelkezésre. A CAPP2 vizsgálatban 861 igazolt Lynch-szindrómás beteg szedett napi 600 mg aszpirint vagy placebót. A kolorektális daganatok kockázatának 63%-os csökkenését

találták azoknál az aszpirint szedő betegeknél, akik legalább 2 évig kaptak kezelést. A nem kolorektális daganatok kockázata is csökkent. Az NCCN az eredmények alapján javasolja ebben az indikációban az aszpirin adását, bár az optimális dózis, illetve a kezelés időtartama még bizonytalan (12, 13).

A FAP/AFAP kemoprevenciója kapcsán vizsgálták az aszpirin, a COX-2-gátlók és NSAID (szulindak) lehetséges szerepét, de jelenleg nem állnak rendelkezésre ezzel kapcsolatos meggyőző bizonyítékok, nincs elfogadott terápia. Újabban szulindak-monoterápiával és a szulindak és erlotinib kombinációjával folynak vizsgálatok, a polipok száma a kezelt karon csökkent, de hosszabb követési idő szükséges a kolorektális karcinóma rizikójának értékelése céljából (13–15).

A már kialakult daganatok sebészeti megoldásán kívül profilaktikus kolektómia/proktokolektómia egyéni elbírálás alapján jön szóba. Műtét mellett szól, ha a polipok száma, nagysága miatt már endoszkóposan nem kezelhetők, ha

2. TÁBLÁZAT. A leggyakoribb örökletes kórképek esetén javasolt kolonoszkópos ellenőrzés kezdési időpontja, gyakorisága (2)

Szindróma	FAP	Lynch	MAP (biállél)	PJS	JPS
Szűrés kezdete (életkor – év)	10–15	20–25	25–30	15	15
Gyakorisága (ha nincs adenóma)	1 évente, kolektómia, ha túl sok a polip	1-2 évente, 40 év felett évente	1-3 évente, a polipok számától függően	2-3 évente, a polipok számától függően	1-3 évente, a polipok számától függően

súlyos diszplázia alakul ki, illetve a beteg nem tud vagy nem akar a rendszeres endoszkópos ellenőrzésen részt venni.

FAP/AFAP diagnózis ismeretében számítani kell arra, hogy a kolorektális karcinóma kialakulásának kockázata a harmadik évtizedben ugrásszerűen megnő, ezért a profilaktikus proktokolektómia elvégzése a húszas években javasolható [13].

AZ MSI-STÁTUSZ JELENTŐSÉGE A KEMOTERÁPIA, SZISZTÉMÁS KEZELÉS MEGVÁLASZTÁSA SZEMPONTJÁBÓL

Adjuváns kezelés

Az operált, nem metasztatikus betegek utókezelése a daganat stádiumbesorolásán alapul, azonban II. stádiumban az adjuváns kezelés megválasztásához mind az NCCN, mind az ESMO irányelvei a daganat MMR/MSI státuszának meghatározását, figyelembevételét javasolják [9, 16].

Ismert, hogy az MSI-H kolorektális daganatok kórlefolyása, prognózisa kedvezőbb, kevésbé hajlamosak metasztázisképzésre. Nagy esetszámú klinikai vizsgálatok során azt találták, hogy II. stádiumban az MSI-H daganatok aránya magasabb, mint III. stádiumban (22% vs. 12%, $p < 0,0001$), IV. stádiumban ez az arány pedig még alacsonyabb, csupán 3,5% [17, 18].

Nem egyértelmű azonban, hogy az MSI-státusznak prognosztikai szerepe mellett van-e a fluoropirimidin-alapú adjuváns kemoterápia hasznos vagy esetleg káros volta szempontjából prediktív szerepe. II. stádiumban különösen fontos lenne a fluoropirimidin-kezelés szempontjából prediktív marker azonosítása, mivel az ebben a stádiumban alkalmazott adjuváns kezelés hatására az 5 éves daganatmentes túlélés (DFS) csak 2-4%-kal emelkedik [19]. Vizsgálati adatok utalnak arra, hogy II. és III. stádiumban operált CRC-s betegek közül az adjuváns 5-FU-tartalmú kezelésből csak az MSS vagy MSI-L betegek profitáltak, az adjuváns kezelésben részesült MSI-H betegek 5 éves túlélése a csak műtéttel kezelt betegekéhez képest még alacsonyabbnak is bizonyult [20]. Több klinikai vizsgálat utal arra, hogy II. stádiumban az MSI-H betegekben az 5-FU-kezelés hátrányos, azonban a szerzők véleménye alapján ez nem jelenti azt, hogy önmagában a daganat pMMR státusza az adjuváns kemoterápiának indikációja lenne [21]. Az MSI-státusz szerepe továbbra is vitatott, vannak arra utaló eredmények, hogy csak prognosztikus, és nincs prediktív értéke a kemoterápia esetleges káros vagy előnyös volta szempontjából [22].

Az ESMO javaslatára alapján az MSI-státusz meghatározása fontos, II. stádiumban segíthet felismerni azokat a kedvező kórjelölésű eseteket, melyek lehet, hogy nem igényelnek adjuváns kezelést [9]. Az eddig ismertetett eredmények alapján az NCCN nem javasolja az alacsony kockázati csoportba tartozó, II. stádiumú MSI-H/dMMR kolontumorok esetében adjuváns 5-FU-tartalmú kemoterápia alkalmazását. Önmagában a rosszul differenciált forma ebben a betegcsoportban nem jelent magasabb kockázatot. T3N0 MSS/pMMR daganatok esetén, amennyiben nincs magas rizikóra utaló kockázati tényező, obszerváció mellett kapecitabin- vagy 5-FU-alapú kezelés szóba jön.

Magas rizikójú T3N0 daganatok, valamint MSS/pMMR T4N0 daganatok esetében az adjuváns 5-FU- vagy kapecitabintartalmú kemoterápia oxaliplatinnal való kiegészítése is szóba jön, annak ellenére, hogy egyértelmű túlélési előnyt nem igazolták. Magas rizikót a rosszul differenciált forma, érinvázio, bélelzáródás, perforáció, közeli vagy pozitív szél, 12-nél kevesebb nyirokcsomó kivétele jelent [16]. A III. stádiumú kolondaganatok, valamint a rektumtumorkok adjuváns kezelésének megválasztásakor az MSI/MMR státusz szerepe nem tisztázott [16, 23].

Előrehaladott betegség kezelése

Az MMR/MSI státusznak a metasztatikus betegség kezelésében is fontos szerepe lehet. A dMMR daganatok jelentős mutációs terhelést hordoznak, sok neoantigént expresszálnak, feltételezhető volt immunterápia iránti érzékenyséjük. Kolorektális tumorokban pembrolizumab- és nivolumab-monoterápiával (mindkettő PD-1-gátló), valamint nivolumab és ipilimumab (CTLA-4-gátló) kombinációjával történtek vizsgálatok.

A CheckMate-142 fázis II-es vizsgálatban 74 metasztatikus, dMMR kolorektális tumoros beteg kapott nivolumab-monoterápiát. A betegek megelőzően legalább egy vonal fluoropirimidin- és oxaliplatin- vagy irinotekánkezelésben részesültek. Az objektív daganatválasz (ORR) 31%, az egyéves követés után a progressziómentes túlélés (PFS) 50%, a teljes túlélés (OS) 73% volt. Grade (G)3-4 nemkívánatos esemény (AE) a betegek 20%-ánál jelentkezett, jól kezelhetőnek bizonyultak [24]. Szintén a CheckMate-142 vizsgálat keretein belül 119, megelőző kezelésben már részesült beteg kapott nivolumab-ipilimumab kombinációs kezelést. A válaszadási arány és túlélési adatok a monoterápiához képest kedvezőbbnek bizonyultak (ORR 55%, 1 éves PFS 71%, OS 85%), azonban a G3-4 nem kívánatos események is magasabb arányban fordultak elő [32%] [25]. Első vonalban 45 beteg részesült nivolumab-ipilimumab terápiaiban, 19,9 hónapos követésnél az ORR 64%, a DCR 84%, a G3-4 AE aránya 20% [26]. A nivolumab (önmagában vagy ipilimumabbal kombinációban) jelenleg FDA-befogadással rendelkezik MSI-H/dMMR, megelőző fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekánkezelésen progrediáló CRC-s betegek kezelésére [27].

A pembrolizumab az első daganatellenes készítmény, melyet a daganat szövettani típusától függetlenül, molekuláris marker alapján törzskönyveztek, adása inoperábilis vagy metasztatikus, mikroszatellita-instabil vagy DNS mismatch repair deficiens (MSI-H/dMMR) szolid tumorokban a megelőző terápia hatástalanságát követően javasolt, valamint MSI-H/dMMR CRC kezelésére, amennyiben a betegek megelőző fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekánkezelésen progrediáltak [28].

Fázis II-es vizsgálatban 11 dMMR és 21 pMMR metasztatikus kolorektális karcinóma miatt kezelt beteg részesült pembrolizumab-monoterápiában. Bevónásukat megelőzően a betegek 2-4 vonal megelőző kezelésen progrediáltak. Az ORR a dMMR-csoportban 40%, a pMMR-csoportban 0% volt. A 20 hetes PFS 78 versus 11% a dMMR-csoport javára.

A vizsgálat meggyőzően mutatja az MSI-státusz pembrolizumabkezeléssel kapcsolatos prediktív értékét (29).

A KEYNOTE-164 klinikai vizsgálatban MSI-H/dMMR, előzetes kezelésben részesült kolorektális tumoros betegeket kezeltek pembrolizumabbal. Az A csoportban a betegek legalább 2 (61 beteg), a B csoportban legalább 1 vonal (63 beteg) megelőző kezelésben részesültek. A BRAF-, valamint RAS-mutáns tumorok aránya a csoportokon belül 46%, illetve 49% volt. Mindkét csoportban 33%-nak bizonyult az objektív daganatválasz aránya. A válaszadás időtartama mindkét csoportban várhatóan a betegek 95%-ánál eléri vagy meghaladja a 12 hónapot, a mediánt még nem érték el. Az A csoportban a becült medián OS 31,4 hónap, a B csoportban még nem érték el. A betegek 16, illetve 13%-ánál jelentkeztek G3-4 nemkívánatos események. A vizsgálat eredményei megerősítik, hogy a pembrolizumabkezelés ebben a betegcsoportban tartós daganatválaszt eredményezhet, mely független a daganatok BRAF-, illetve RAS-mutációs státuszától (30).

Az NCCN a viszonylag kevés adatra tekintettel első vonalban csak azoknál a betegeknél javasolja az immunterápiát, akiknél általános állapotuk miatt intenzív kezelés nem javasolható. A kombinációs kezeléssel kapcsolatban

(nivolumab + ipilimumab) a mellékhatások fokozott kockázata miatt óvatosságra int, rutinszerű alkalmazását nem javasolja (16).

KÖVETKEZTETÉSEK

Magyarországon a kolorektális daganatok a vezető halálokok között szerepelnek. A kolorektális szűrés bevezetésével remélhetőleg az ezzel kapcsolatos mortalitás a közeljövőben csökkenni fog. Az öröklődő kórképek a kolorektális daganatos betegek kis hányadában igazolhatók, azonban az érintett betegek és családtagjaik követésére, szűrésére külön javaslatok, iránymutatások vonatkoznak. A megfelelő időben, megfelelő gyakorisággal végzett ellenőrző vizsgálatok ebben a betegcsoportban is csökkenthetik a daganatspecifikus halálozást. A polipózissal járó fenotípusok esetén a kolonoszkópos kép alapján felmerülhet a hereditár eredet gyanúja, azonban a polipózissal nem járó kórképek esetében erre kicsi az esély. Ezért minden felismert kolorektális tumor esetében javasolt az MSI/MMR státusz rutinszerű vizsgálata, mely egyrészt segítséget nyújt a Lynch-szindróma felismeréséhez, szűréséhez, másrészt a sporadikus és az örökletes CRC-esetekben is fontos információt ad az adjuváns vagy esetleges palliatív kezelés megfelelő megtervezéséhez.

IRODALOM

- Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbilitás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
- Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol* 247:574–588, 2019
- Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Pathol* 129:238–244, 2008
- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138:2044–2058, 2010
- Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 127:444–451, 2004
- Win AK, Dowty JG, Cleary SP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 146:1208–1211, 2014
- Campos FG, Figueiredo MN, Martinez CA. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World J Gastrointest Surg* 7:25–32, 2015
- Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 5:751–756, 1998
- Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1558–1571, 2019
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 348:919–932, 2003
- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 293:1979–1985, 2005
- Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 378:2081–2087, 2011
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
- Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 346:1054–1059, 2002
- Samadder NJ, Neklason DW, Boucher KM, et al. Effect of sulindac and erlotinib vs placebo on duodenal neoplasia in familial adenomatous polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 315:1266–1275, 2016
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the Translational Study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 Trial. *J Clin Oncol* 28:466–474, 2010
- Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 100:266–273, 2009
- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 22:1797–1806, 2004
- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 349:247–257, 2003
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 28:3219–3226, 2010
- Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 29:1261–1270, 2011
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
- 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* 18:1182–1191, 2017
- Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 36:773–779, 2018
- Lenz HJ, Lonardi S, Zagone V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Clinical update. *J Clin Oncol* 37(15_suppl):3521–3521, 2019
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s070lbl.pdf
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509–2520, 2015
- Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 38:11–19, 2020