

Biomarkery v onkologické léčbě solidních nádorů, J.Fínek a kol.

BRAF^{V600E} mutovaný mCRC v KOC a FN Plzeň

Odhad počtu nemocných

Další imunitní biomarkery, které se zkoumají pro jejich možný prediktivní potenciál	
• TILs/imunitní skóre	• Markery z periferní krve
• Genové expresní „podpisy	• Sérové cytokiny
• Mutační nálož nádorů	• Solubilní PD-L1
• dMMR/MSI-H	• Cirkulující miRNAs
• Onkogenní mutace	• Protinádorové protilátky
• Virové infekce	• Absolutní počet lymfocytů
• TCR sekvenování	• Zárodečné SNPs

- Biomarkery se nemusí navzájem vylučovat
 - BRAF mutace a MSI-H status představuje populaci pacientů, která se u metastatického CRC částečně překrývá

Tato problematika se stala cílem našeho zkoumání v komplexních onkologických centrech napříč Českou republikou, kdy jsme pomocí dotazníkové akce zjišťovali počty nemocných, kteří jsou vyšetřeni pro BRAF^{V600E} mutaci, je znám u nich stav mikrosatelitní nestability, jsou léčeni v 1. linii léčby mCRC. Byla sbírána data celkem z 18 pracovišť, některá nesplňují kritéria KOC (Hořovice), ale mají zájem spolupracovat.

Z období červenec až prosinec 2022 byla data přepočítána na teoretické období celého roku. v 1. linii léčby metastatického BRAF^{V600E} mutovaného kolorektálního karcinomu bylo za období 7.–12. 2022 v péči zmíněných zařízení 77 nemocných a 15 nemocných bylo současně MSI high. V relativním počtu se jedná o 19%, tedy zaokrouhlo o jednu pětinu

V přepočtených číslech na období celého roku se pak jedná o 154 nemocných s BRAF^{V600E} mutaci, z nichž u 30 je předpokládán i stav MSI high. 124 nemocných je tedy „čistě“ BRAF^{V600E} mutovaných.

Centres reports	period 07-12 2022			Extrapolation? (x2) whole year 2022		
	BRAFmut mCRC 1.line patients	BRAFmut and concurrently MSI-H patients	Overlap BRAF / MSI-H	BRAFmut mCRC 1.line patients	BRAFmut and concurrently MSI-H patients	BRAFmut without MSI-H patients
1 MOU	9	3	33%	18	6	12
2 FN BM	4	0	0%	8	0	8
3 HK	7	2	29%	14	4	10
4 PU	5	2	40%	10	4	6
5 Hořovice	2	0	0%	4	0	4
6 OL	4	1	25%	8	2	6
7 OV	6	0	0%	12	0	12
8 ZL	1	0	0%	2	0	2
9 NJ	2	0	0%	4	0	4
10 JI	2	0	0%	4	0	4
11 FNKV FN	2	0	0%	4	0	4
12 Bulovka	4	1	25%	8	2	6
13 FTN	3	0	0%	6	0	6
14 MOTOL	4	1	25%	8	2	6
15 LIB	7	1	14%	14	2	12
16 UL	3	0	0%	6	0	6
17 PM	5	2	40%	10	4	6
18 VFN	7	2	29%	14	4	10
TOTAL ČR	77	15	19%	154	30	124

Diskuze:

Oněch 124 nemocných reprezentuje skupinu nemocných léčených, či takových ,kteří by s vysokou pravděpodobností léčbu dostali. O neléčených by pracoviště neměla povědomí. Musíme vycházet z úhradových podmínek:

Enkorafenib je v kombinaci s cetuximabem hrazen u dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou terapii (zahrnující oxaliplatinu) a mají stav výkonnosti (ECOG) 0-1. Léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo projevu neakceptovatelné toxicity, pokud nastanou dříve.

Tyto podmínku můžeme vyložit tak, že nemocní, předléčení oxaliplatinou, mohli tuto dostávat v adjuvantním podání, není tedy explicitně vyžadováno podání pro metastatické onemocnění. Nemocní tedy mohou být enkorafenibem v kombinaci s cetuximabem léčeni v 1. linii terapie mCRC.

Z výše uvedeného vyplývá doporučení nezahajovat léčbu mCRC bez znalosti **minimálně** mutačního stavu RAS, NRAS, BRAF a stavu MMRd/MSI .

U nemocných léčených na Onkologické a radioterapeutické klinice tato vyšetření provádíme v tomto minimálním rozsahu rutinně , vychází nám cca 12 nemocných pro BRAF^{V600E} mutaci enkorafenibem. Z historických data vlastních sledování víme, že léčíme 1/20 všech onkologicky nemocných v ČR, z toho vyplývá cca 180 – 220 léčených nemocných ročně v celé republice.

Splnění výkonnostní podmínky ECOG 0-1 lze očekávat o 90% nemocných léčených v 1. linii, u 80% léčených v linii druhé.

Někteří nemocní budou léčeni v 1. linii mCRC cetuximabem v kombinaci s FOLFIRI bez ohledu na mutační stav (nebude vyžádán, nebude k dispozici, bude hrozit prodlení) , ale toto číslo se bude pohybovat maximálně na 10%.

Výsledný počet nemocných se bude tedy pohybovat od 130 - 150 nemocných bez kalkulace stavu MSI. Pokud MSI high stav budeme zvažovat a budeme-li jej chápat jako kompetitora anti BRAF léčby enkorafenibem, nemocní budou léčeni imunoterapií a pak cca jedna polovina nemocných ze zjištěných 19% se k léčbě enkorafenibem nedostane. Druhá polovina nemocných bude mít zařazenu imunoterapii do léčebného algoritmu (a tedy posune léčbu enkorafenibem o jednu linii), nebo informace MSI high stavu nebude využita, neboť léčba nemá zatím úhradu. Tedy nakonec ročně bude 117 – 135 nemocných k léčbě enkorafenib a cetuximab.