Journal of Medical Council of Iran, Volume 42, Issue 3, 2024
https://doi.org/10.22034/42.4.38

Review

Comprehensive Examination of Targeted Therapies for Metastatic Colorectal Cancer: An Overview of Contemporary Approaches in Targeted Molecular Treatment and the Application of Tumor Biomarkers in Managing Metastatic Colorectal Cancer

Abstract

Background: Colorectal cancer ranks as the third most prevalent cancer and stands as the second foremost cause of mortality globally. The median overall survival for individuals with previously untreated advanced colorectal cancer has improved to a range of 25 to 30 months, attributed to the integration of molecularly targeted therapies alongside chemotherapy. The main approach for managing unresectable metastatic colorectal cancer involves systemic therapy, which encompasses cytotoxic chemotherapy, biologic therapies like antibodies targeting cellular growth factors, immunotherapy, and various combinations of these modalities. Recent clinical trials conducted over the last five years have shown that customizing treatment based on the molecular and pathological characteristics of the tumor can enhance overall survival rates. The utilization of genomic profiling to identify somatic variants is crucial, as it helps pinpoint potentially effective treatment options.

Methods: This investigation examined the significance of targeted therapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer, alongside an evaluation of emerging therapeutic strategies, through a comprehensive review of diverse literature pertaining to various approaches in the management of colorectal cancer.

Results: Treatment approaches for localized colorectal cancer predominantly involve surgical intervention and chemotherapy. In contrast, strategies for managing metastatic colorectal cancer are advancing, particularly through the identification of biomarkers that facilitate targeted therapies. These include inhibitors of the epidermal growth factor receptor (EGFR), serine/threonine-protein kinase B-Raf (BRAF), enhanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), immune checkpoint inhibitors, and neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) inhibitors. Current predictive biomarkers for patients with metastatic colorectal cancer encompass mutations in RAS (rat sarcoma virus), BRAF mutations, microsatellite instability (MSI), mismatch repair deficiency (dMMR), HER2 amplifications, and NTRK fusions. The primary challenge lies in the effective integration of these advancements into routine clinical practice.

Conclusion: This review examines the contemporary predictive biomarkers relevant to patients with metastatic colorectal cancer and their corresponding targeted therapies. It highlights novel factors influencing anti-EGFR treatments, including the location of the primary tumor and the evaluation of immunosuppressants for microsatellite instability (MSI). Additionally, it addresses recent advancements in the treatment of BRAFV600E mutated cancers, as well as the roles of anti-HER2 therapies and NTRK inhibitors.

Keywords: Colorectal cancer, immunotherapy, metastasis, molecular targeted therapy, tumor biomarkers.

Maryam Alamdar[1], Kosar Rezaei[2], Seyed Mohammad Akrami[3]*

[1] Master of Science, Department of Genetics, Basic Sciences Faculty, Tehran Olum Tahghighat, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Master of Science, Department of Genetics, Basic Sciences Faculty, Tehran Olum Tahghighat, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*** Corresponding Author**
Poursina St., Tehran University of Medical Sciences, Department of Medical Genetics, Tehran, Iran
Email: akramism@tums.ac.ir

Accepted: Sep 08 2024
Received: Nov 04 2024

Citation to this article
Alamdar M, Rezaei K, Akrami SM. Comprehensive Examination of Targeted Therapies for Metastatic Colorectal Cancer: an Overview of Contemporary Approaches in Targeted Molecular Treatment and the Application of Tumor Biomarkers in Managing Metastatic Colorectal Cancer. *J Med Counc Iran.* 2024;42(4):38-51.

Copyright 2024, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

مقاله مروری
Journal of Medical Council of Iran, Volume 42, Issue 3, 2024
https://doi.org/10.22034/42.4.38

درمان هدفمند برای متاستازهای سرطان کولورکتال: مروری بر روش‌های فعلی درمان مولکولی هدفمند و استفاده از نشانگرهای زیستی تومور در درمان سرطان کولورکتال متاستاتیک

مریم علمدار[1]، کوثر رضایی[2]، سید محمد اکرمی[3]*

[1] کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
[2] کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
[3] استاد، گروه ژنتیک پزشکی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:
خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نشانی الکترونیک:
akramism@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۸
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۱۴

چکیده

زمینه: سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع و دومین علت مرگ و میر در سراسر جهان است. میانگین بقای کلی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال پیشرفته که قبلا درمان نشده است، اکنون بین ۲۵ تا ۳۰ ماه است. درمان اولیه برای سرطان کولورکتال متاستاتیک شامل، درمان سیستمیک (شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک، درمان بیولوژیک مانند آنتی‌بادی‌ها در برابر فاکتورهای رشد سلولی، ایمونوتراپی و ترکیبات آنها است). با توجه به اینکه درمان‌های معمول تاثیر پذیری کمتری داشته و میزان بقا در این نوع درمان‌ها پایین می‌باشد همچنین مطالعات مختلف نشان داده‌اند که متناسب کردن درمان با ویژگی‌های مولکولی و پاتولوژیک تومور، بقای کلی را بهبود می‌بخشد. بنابراین پروفایل ژنومی برای تشخیص انواع سوماتیک مهم است زیرا می‌تواند درمان‌های موثر و هدفمند را شناسایی کرده و در نتیجه میزان بهبود و بقا بیماران افزایش یابد.

روش کار: در این مطالعه با بررسی مقالات مختلف در زمینه روش‌های مختلف درمان سرطان کولورکتال به مرور نقش درمان هدفمند در مدیریت بیماران مبتلا به متاستازهای سرطان کولورکتال و همچنین استراتژی‌های جدید درمانی پرداخته شد.

یافته‌ها: در حالی که درمان برای سرطان‌های کولورکتال موضعی به جراحی و شیمی‌درمانی متکی است، استراتژی‌های درمانی در زمینه متاستاتیک از طریق توسعه نشانگرهای زیستی برای درمان‌های هدفمند، مانند مهارکننده‌های گیرنده فاکتور رشد اپیتلیال و مهارکننده‌های BRAF سرین/ترئونین-پروتئین کیناز (B-Raf) بهبود یافت. مهارکننده‌های گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی، مهارکننده‌های ایمون بازرسی، یا مهارکننده‌های گیرنده تیروزین نوروتروفیک کیناز. نشانگرهای زیستی پیش‌بینی‌کننده برای بیماران سرطان کولورکتال متاستاتیک اکنون شامل جهش‌های ویروس سارکوم موش صحرایی کرستن و جهش‌های BRAF، بی‌ثباتی ریزماهواره و کمبود تعمیر عدم تطابق، تقویت‌های مهارکننده‌های گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی و همجوشی‌های گیرنده تیروزین نوروتروفیک کیناز است. هدف قرار دادن رگزایی، گیرنده عامل رشد اپیدرمی، panitumum-ab، مهار کننده‌های وارسی ایمنی، درمان‌های هدفمند BRAF، درمان هدفمند گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی، هدف قرار دادن RAS، هدف قرار دادن سیستم ایمنی و مهارکننده‌های TRK می‌تواند در درمان بهتر و موثرتر سرطان کولورکتال کاربرد داشته باشد.

نتیجه‌گیری: در این بررسی ما بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده فعلی برای بیماران سرطان کولورکتال متاستاتیک و درمان هدفمند مرتبط با آن‌ها را مورد بحث قرار می‌دهیم، از جمله پارامترهای در حال ظهور برای عوامل ضد گیرنده فاکتور رشد اپیتلیال، مانند سمتی بودن تومور اولیه، مهارکننده‌های ایمون بازرسی برای بی‌ثباتی ریزماهواره. تومورهای/تعمیر عدم تطابق، پیشرفت‌های جدید برای سرطان‌های جهش‌یافته با BRAFV600E، درمان‌های ضد مهارکننده‌های گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی و مهارکننده‌های گیرنده تیروزین نوروتروفیک کیناز.

واژگان کلیدی: سرطان کولورکتال، ایمونوتراپی، متاستاز، درمان هدفمند مولکولی، بیومارکرهای تومور

Copyright 2024, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

مقدمه

سرطان کولورکتال (CRC)[1] سومین سرطان شایع در ایالات متحده و سومین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان است (۱،۲). میزان بقا بیماران وابسته به زمان تشخیص سرطان در مراحل مختلف بیماری می‌باشد، تقریبا ۳۵٪ از بیماران در هنگام تشخیص در مرحله متاستاتیک بوده و ۵۰٪ از بیمارانی که با سرطان روده بزرگ غیر متاستاتیک مراجعه می‌کنند در نهایت بیماری متاستاتیک را نشان می‌دهند (۳). متاستاز علت اصلی مرگ در اکثر بیماران است .محل‌های متاستاز دوردست کبد و صفاق هستند. حدود ۲۰٪ از بیماران با متاستازهای همزمان، بیشتر در کبد و تا ۶۰٪ از بیماران، متاستازهای دوردست را در عرض ۵ سال تجربه می‌کنند .متاستازها در صفاق در ۲۵ درصد از بیماران با پیش آگهی ضعیف در مقایسه با سایر مکان‌های متاستاتیک یافت می‌شوند. این داده‌ها به پیچیدگی گسترش متاستاتیک اشاره دارد و تلاش‌های زیادی برای درک اصول اساسی متاستاز و ارگانوتروپیسم صورت گرفته است (۴).

۵–Fluorouracil (۵–FU) اولین داروی شیمی‌درمانی با فعالیت قابل توجه در برابر سرطان کولورکتال بود (۵،۶). بر اساس مطالعات آزمایشگاهی ۵–FU به ترکیب leucovorin اضافه شد و در نتیجه ۵–FU همراه با leucovorin منجر به افزایش میزان متوسط بقای[2] (mOS) افراد مبتلا به سرطان کولورکتال متاستاتیک[3] (mCRC) با میزان بقا ۸ تا ۹ ماه شد (۷). در دسترس بودن اگزالی پلاتین و تعامل مطلوب آن با فلوئوروراوراسیل تزریقی منجر به ترکیب استاندارد فعلی ۵–FU و اگزالی پلاتین (FOLFOX) شد. Irinotecan در ابتدا با بولوس ۵–FU (irinotecan، bolus ۵–FU، و leucovorin [IFL]) ترکیب شد، که سپس با تزریق ۵–FU (اسید فولینیک (leucovorin)، انفوزیون ۵–FU، irinotecan [FOLFIRI]) جایگزین گردید. مشخص گردیده که هر ترکیب نسبت به ۵–FU و leucovorin به تنهایی برتری دارد و اثربخشی مشابهی با میانگین بقای ۱۸ تا ۲۰ ماه دارد (۸–۱۱).

درمان هدفمند، اصطلاحی می‌باشد که در این نوع درمان عوامل درمانی به‌جای این که سلول‌ها (از جمله سلول‌های سرطانی و سایر سلول‌ها) را در حین تکثیر از بین ببرند، ویژگی‌های بیولوژیکی منحصر به فرد سلول‌های سرطان را هدف قرار می‌دهند. در تئوری، خاموش کردن یک مسیر غالب با یک آنتاگونیست، باید به طور دقیق تعادل بین کشتن سلول‌های تومورال و اثرات خارج از هدف مانند آسیب مغز استخوان و سلول‌های اپیتلیال را بهینه نماید. از آنجایی که گاهی اوقات بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال متاستاتیک (mCRC)[4] را می‌توان با ترکیبی از درمان سیستمیک و جراحی درمان کرد، اثربخشی اضافه می‌تواند تفاوت عمده‌ای در نتایج ایجاد کند. اگرچه متاسفانه، مسیر ویروس سارکوم موش صحرایی کرستن (RAS)[5] تقریبا در ۴۰٪ تا ۵۰٪ از بیماران مبتلا به mCRC غالب است (۱۶–۱۲). هدف از مطالعه حاضر ارائه نمای کلی از درمان‌های هدفمند برای CRC می‌باشد.

روش کار

سوال این مطالعه مروری برای توصیف دستورالعمل‌های درمانی برای CRC طراحی گردید. مقالات مربوطه از طریق جستجو در داده های الکترونیکی MEDLINE In Process، MEDLINE و Excerp-ta Medica Database (EMBASE) شناسایی شدند. جستجوهای MEDLINE و EMBASE محدود به مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی بود. هیچ یک از جستجوها بر اساس تاریخ محدود نشدند. نظرسنجی‌ها، نقدها، سرمقاله‌ها، نامه به سردبیر، گزارش‌های موردی یا یادداشت‌ها حذف شدند. علاوه بر جستجوهای پایگاه داده الکترونیکی، فهرست‌های مرجع مطالعات مرتبط به صورت دستی برای مطالعات مرتبط بیشتر جستجو شدند. جستجو در سایر منابع مبتنی بر وب، از جمله پزشکان و سازمان‌های جراحی نیز انجام شد. داده‌های انتشارات مربوطه توسط دو محقق استخراج شد که محقق اصلی بر تمامی استخراج‌ها نظارت داشت. داده‌های زیر شامل: نویسنده، سال انتشار، عنوان، وابستگی سازمانی، کشور/منطقه، نوع انتشار، زبان، جمعیت هدف، درمان‌های موجود در دستورالعمل و راهنمای درمان آنتی‌بادی مونوکلونال استخراج شد. هیچ تحلیل آماری انجام نشد. این مطالعه در سال ۱۴۰۳ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران انجام شد.

یافته‌ها

هدف قرار دادن رگ زایی

رگ‌زایی یک فرآیند بیولوژیکی شگفت‌انگیز است که باعث رشد، تکثیر، سازماندهی و بقای سلول‌های طبیعی می‌شود. با این حال از رشد و بقای سلول‌های سرطانی نیز حمایت می‌کند و انتشار متاستازها را تسهیل می‌کند و در سرطان‌های مختلف از اهمیت متغیری برخوردار است (۱۷). به عنوان مثال سرطان خانوادگی کلیوی به رگ زایی وابسته است، اما در mCRC و اکثر سرطان‌های دیگر، رگ زایی در پیشرفت سرطان نقش دارد، اما تعیین‌کننده نیست. واسطه‌ای تعادلی بین گیرنده‌ها و فاکتورهای پیش رگ‌زایی و ضد رگ‌زایی شامل فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت و فاکتور رشد فیبروبلاست میباشد (۱۸).

Bevacizumab یک آنتی بادی مونوکلونال[6] (mAb) ایمونوگلوبولین[7] G (IgG) انسانی علیه VEGF-A، است (شکل۱). مطالعات نشان داده

1. Colorectal cancer
2. Median overall survival
3. Metastatic colorectal cancer
4. Metastatic colorectal cancer
5. Kirsten rat sarcoma virus
6. Monoclonal antibody
7. Monoclonal antibody

است که مکانیسم‌های بالقوه اثر آن شامل تقلیل عروق توموری و همچنین افزایش میزان نفوذپذیری رگ‌های خونی سلول‌های توموری برای افزایش میزان انتقال داروهای شیمی‌درمانی است. Bevacizumab همچنین به نظر می‌رسد که یک واسطه برای ارائه آنتی ژن باشد (۱۹).

مطالعات اولیه روی mCRC نشان داد که آنتی‌بادی Bevacizumab، به عنوان یک دارو، دارای فعالیت متوسطی بوده (۱۹) و اولین تأییدیه سازمان غذا و دارو برای Bevacizumab بر اساس فاز ۳ کارآزمایی AVF۲۱۰۷g، برای استفاده ترکیبی از آن با فلوروپیریمیدین برای بیماران مبتلا به mCRC بود (۲۰). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۴، ۴۰۲ بیمار درمان‌نشده مبتلا به mCRC به صورت تصادفی تحت درمان با IFL، irinotecan و bevacizumab و ۴۱۱ بیمار نیز تحت درمان با IFL به همراه یک دارونما قرار گرفتند. افزایش ۴/۷ ماهه در میزان میانگین بقای کلی[8] (mOS) (۲۰/۳ ماه در حضور bevacizumab در مقابل ۱۵/۶ ماه بدون وجود bevacizumab، نسبت خطر[9] (HR) برابر ۰/۶۶، p<۰/۰۵)، میزان بقا بدون پیشرفت بیماری[10] (PFS)، (میزان PFS: ۱۰/۶ در مقابل ۶/۲ ماه، HR برابر ۰/۵۴، p<۰/۰۰۱) گزارش شد (۲۰).

تحقیقات مختلف نشان داده است که bevacizumab اغلب در خط اول درمان برای بیماران مبتلا به mCRC در ترکیب با شیمی درمانی مبتنی بر اگزالی پلاتین در پرتو کارآزمایی فاز سوم NO۱۶۹۶۶ استفاده می‌شود (۲۱). مطالعه یک طرح فاکتوریل ۲×۲ داشت و ۱۴۰۱ بیمار درمان‌نشده با mCRC را تصادفی برای دریافت FOLFOX۴ یا کپسیتابین و اگزالیپلاتین (CAPEOX) و سپس دریافت bevacizumab یا داروانما انتخاب کردند که یک مزیت افزایشی PFS همراه با bevacizumab نسبت به هر یک از رژیم‌های حاوی اگزالی پلاتین نشان داد: (۹/۴ ماه در مقابل ۸ ماه برای گروه داروانما، HR برابر ۰/۸۳، p=۰/۰۰۲۳). با این حال، تفاوت در بقای کلی (OS) معنی‌دار نبود: mOS در bevacizumab ۲۱/۳ ماه و در گروه داروانما ۱۹/۹ ماه بود (HR برابر ۰/۸۹، فاصله اطمینان CI برابر ۱/۰۳-۰/۷۶، p=۰/۰۷۷) (۲۱). با این حال مواردی از توضیحات احتمالی برای فقدان مزیت بقا از جمله درمان خط دوم متفاوت و قطع زودهنگام اگزالیپلاتین به دلیل مسمومیت عصبی وجود دارد و داده ها از استفاده جهانی آن در خط اول در مقایسه با سایر گزینه‌ها پشتیبانی نمی‌کنند.

خط دوم درمان

Bevacizumab همچنین اثرات خط دوم درمانی را افزایش می‌دهد، همانطور که در فاز ۳ آزمایشی E۳۲۰۰ گزارش شد (۲۲)، که ۸۲۹ بیمار مبتلا به mCRC که در خط اول FOLFIRI به طور تصادفی FOLFOX۴، bevacizumab را با FOLFOX۴ به تنهایی یا bevacizumab را به تنهایی دریافت کرده بودند، پیشرفت درمانی داشتند. میزان mOS با FOLFOX۴ و bevacizumab در مقایسه با FOLFOX۴ به تنهایی طولانی شد (۱۲/۹ ماه در مقابل ۱۰/۸ ماه، HR برابر ۰/۷۵، P=۰/۰۰۱۱) و میزان mOS کوتاهتر ۱۰/۲ ماه برای bevacizumab به تنهایی گزارش شد. میزان PFS همچنین با FOLFOX۴ و bevacizumab در مقایسه با FOLFOX۴ به تنهایی طولانی شد (۷/۳ ماه در مقابل ۴/۷ ماه، HR برابر ۰/۶۱، P<۰/۰۰۱). PFS برابر ۲/۷ ماه برای bevacizumab گزارش شد و بنابراین استفاده از آن به تنهایی به عنوان یک درمان مستقل توصیه نمی‌شود (۲۲).

سایر عوامل ضد رگ زایی

تعدادی از داروهای دیگر که رگزایی را هدف قرار می‌دهند برای درمان خط دوم و بعدی mCRC در دسترس هستند، اگرچه هیچ کدام تقریبا به اندازه bevacizumab استفاده نمی‌شوند.

Ziv-aflibercept (Zaltrap; Sanofi-Genzyme, Cambridge, Massachusetts) یک پروتئین فیوژن نوترکیب کاملا انسانی و محلول است که با مسدود کردن VEGF-B، VEGF-A و فاکتور رشد جفت، رگزایی را هدف قرار می‌دهد و میل ترکیبی بالاتری برای VEGF-A نسبت به bevacizumab دارد (۲۳). تایید آن در خط دوم در ترکیب با FOLFIRI بر اساس کارآزمایی VELOR فاز ۳ دوسوکور است، که ۱۲۲۶ بیمار را که قبلا با اگزالیپلاتین درمان شده بودند به‌طور تصادفی انتخاب کردند تا FOLFIRI به همراه ziv-aflibercept یا FOLFIRI به همراه دارونما دریافت کنند. افزودن ziv aflibercept بطور قابل‌توجهی mOS را به ۱۳/۵ ماه در مقایسه با ۱۲/۰۶ ماه بهبود داد (P=۰/۰۰۳۲) (۲۴). همچنین میزان بقای بدون پیشرفت بیماری (mPFS) و نرخ پاسخ هدف (ORR) نیز بهبود یافت (۹/۶ در مقابل ۴/۶۷ ماه و ۱۹٪ در مقابل ۱۱/۱٪) (P=۰/۰۰۰۱) (۲۴). قابل ذکر است، zivaflibercept در ترکیب با mFOLFOX۶ در کارآزمایی تصادفی فاز ۲ AFFIRM تغییری در روند بهبودی نسبت به فاز اول ایجاد نکرد (۲۵).

Ramuciruma (Cyramza; Eli Lilly, Indianapolis, Indiana) یک IgG۱ mAb کاملا انسانی است که دامنه خارج سلولی گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال ۲ عروقی را هدف قرار می‌دهد (۲۶). در خط دوم در کارآزمایی تصادفی RAISE ۵۰ فاز ۳، مورد ارزیابی قرار گرفت که در آن ۱۰۷۲ بیمار که پس از درمان خط اول با bevacizumab، اگزالیپلاتین و فلوروپیریمیدین بهبود پیدا کرده بودند، Ramuciruma به همراه FOLFIRI یا داروانما به همراه FOLFIRI را دریافت کردند. mOS در حضور Ramuciruma به طور قابل توجهی طولانی‌تر بود (۱۳/۳ در مقابل ۱۱/۷ ماه) (p=۰/۰۲۱۹) مشابه با mPFS (۷ در مقابل ۴/۵ ماه) (P=۰/۰۰۰۵) (۲۶). به این ترتیب مشابه با ziv-aflibercept، Ramucirumab نیز برای استفاده در خط دوم در ترکیب با

8. Median overall survival
9. hazard ratio
10. progression-free surviva

FOLFIRI یا irinotecan تایید شده است. هیچ داده‌ای مبنی بر اثر درمانی تکی Ramuciruma بر mCRC وجود ندارد.

اگرچه ziv-aflibercept، bevacizumab و Ramuciruma همگی اثربخشی خود را نشان داده‌اند و در خط دوم (در ترکیب با FOLFIRI یاirinotecan) تایید شده‌اند، bevacizumab همچنان به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد و عمدتا به دلیل هزینه‌های بالاتر و سمیت‌های مرتبط دو داروی دیگر، مورد توجه می‌باشد.

همانطور که در جدول ۱ توضیح داده شده است، عوارض جانبی مهار VEGF شامل فشار خون بالا، پروتئینوری، اختلال در بهبود زخم، خونریزی مخاطی، ترومبوز شریانی و سوراخ شدن دستگاه گوارش است (۱۸).

Regorafenib (Stivarga; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc, Berlin, Germany) یک مهارکننده تیروزین کیناز با فعالیت بازدارنده در طیف وسیعی از اهداف، از جمله KIT و RET است که در رگزایی نقش دارد (۲۷). استفاده از آن در mCRC مقاوم بر اساس فاز ۳ کارآزمایی CORRECT است (۲۸) که به طور تصادفی ۷۶۰ بیمار را که در تمام خطوط دیگر درمان استاندارد پیشرفت کرده بودند انتخاب شدند و مراقبت‌های حمایتی به همراه رگورافنیب و دارونما را دریافت کردند که در این میان مقدار. mOS به طور قابل توجهی در حضور regorafenib افزایش داشت (۶/۴ در مقابل ۵ ماه) (p=۰/۰۰۵۲) PFS . همچنین در مقایسه با دارونما بهبود یافت (HR, ۰/۴۹ ;CI, ۰/۴۲–۰/۵۸ P<۰/۰۰۰۱) (۱۸). اثرات نامطلوب غیر مرتبط با VEGF از rego-rafenib شامل راش و اسهال می‌باشد که در جدول ۱ نشان داده شده است.

هدف گیری گیرنده عامل رشد اپیدرمی

گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) متعلق به خانواده ErbB گیرنده تیروزین کیناز است (۲۹) و همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، اتصال لیگاند به ناحیه خارج سلولی آن منجر به فسفوریلاسیون دامنه تیروزین کیناز می‌شود که مسیرهای سیگنال دهی را برای تکثیر سلولی از جمله رگزایی، مهاجرت، بقا و چسبندگی فعال می‌کند (۳۰). گیرنده فاکتور رشد اپیتلیال[11] (EGFR) به عنوان یک هدف معنی‌دار در درمان متاستازهای سرطان کولورکتال عمل می‌کند زیرا سلول‌های سرطانی به این مسیرها وابسته هستند.

Cetuximab و panitumumab هر دو مورد تایید FDA برای mCRC هستند. (Cetuximab Erbitux; Bristol-Myers Squibb, New York, New York) یک موش کایمریک mAb IgG۱ (۳۱) است که به ناحیه‌ی خارج سلولی EGFR متصل می‌شود و این منجر به کاهش سیگنال‌دهی پروانکوژنیک می‌شود. اتصال cetuximab به سلول‌های کشنده طبیعی نیز ممکن است باعث ایجاد یک پاسخ ضد توموری با واسطه ایمنی شود که منجر به سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی می‌شود (۳۱). Panitumumab (Vectibix; Amgen, South San Francisco, California) یک mAb IgG۲ انسانی است که به جایگاه domain خارج سلولی EGFR متصل می‌شود و برخلاف cetuximab سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی را فعال نمی‌کند (۳۱). Cetuximab در خط اول در ترکیب با FOLFIRI بر اساس فاز ۳ کارآزمایی CRYSTAL تأیید شد، (۳۲) که در آن بیمارانی که قبلا با mCRC درمان نشده بودند، FOLFIRI را با یا بدون Cetuximab دریافت کردند. تجزیه و تحلیل اولیه نشان داد که Cetuximab خطر پیشرفت بیماری را کاهش می‌دهد (HR تعدیل شده، ۰/۸۵؛ P=۰/۴۸، ۰/۷۲–۰/۹۹ CI)، اگرچه بعدا مشخص شد که این مزیت به بیماران مبتلا به تومورهای نوع وحشی KRAS محدود می‌شود. به عنوان مثال، mOS در گروه‌های FOLFIRI/ cetuximab و FOLFIRI به ترتیب ۲۴/۹ و ۲۱ ماه در جمعیت نوع وحشی KRAS و ۱۷/۵ و ۱۷/۷ ماه در جمعیت KRAS جهش یافته بود (۳۲).

Cetuximab همچنین ممکن است با اگزالیپلاتین در خط اول برای بیماران انتخاب شده با KRAS ترکیب شود. کارآزمایی فاز ۲ OPUS (۳۳)، افزایش نرخ پاسخ (۵۸٪ در مقابل ۲۹٪؛ p=۰/۰۰۸۴) و افزایش PFS (۸/۳ در مقابل ۷/۲ ماه p=۰/۰۰۶) با cetuximab و FOLFOX۴ را در مقایسه با FOLFOX۴ به تنهایی برای KRAS نشان داد. بیماران نوع وحشی اگزون ۲ و اثر مضر cetuximab و FOLFOX۴ برای مبتلایان به جهش اگزون ۲ KRAS (HR برای پیشرفت، ۱/۷۲؛ HR برای مرگ، ۱/۲۹) مشخص شدند. فاز ۳ کارآزمایی MRC COIN (۳۴)،همچنین افزایش نرخ پاسخ را با افزودن cetuximab به FOLFOX یا CAPEOX در بیماران مبتلا به KRAS نوع وحشی نشان داد. تجزیه و تحلیل اکتشافی متعاقبا بهبود در PFS را فقط برای بیماران نوع وحشی KRAS که با FOLFOX و cetuximab (HR، ۰/۷۲؛ P=۰/۰۳۷) تحت درمان قرار گرفتند نشان داد (۳۴).

تایید اولیه Panitumumab در خط اول در ترکیب با FOLFOX بود و بر اساس مطالعه PRIME فاز ۳، (۳۵) انجام شد که مزایایی را در PFS (۱۰ در مقابل ۸/۶ ماه؛ P=۰/۰۱) و OS (HR، ۰/۸۳؛ P=۰/۰۳) در ترکیب با FOLFOX و panitumumab در مقایسه با FOLFOX به تنهایی نشان داد.

خط دوم و فراتر از آن

چندین کارآزمایی فاز ۲ و ۳ نیز اثربخشی panitumumab و Cetux-imab را برای بیماران دارای KRAS وحشی در محیط خط دوم (۳۶–۳۸) و فراتر از آن نشان داده‌اند. Van Cutsem و همکاران (۳۹) اثربخشی panitumumab را به عنوان یک درمان تکی برای mCRC مقاوم به شیمیایی درمانی با PFS طولانی مدت (۸ در مقابل ۳/۷ هفته؛ P<۰/۰۰۱) و ORR بهتر (۱۰٪ در مقابل ۰٪؛ P<۰/۰۰۰۱) نشان دادند. در مقایسه با بهترین مراقبت حمایتی و نتیجه مشابهی با درمان تکی Cetuximab مشاهده شد (۴۰).

11. Epithelial growth factor receptor

panitumumab یا Cetuximab؟

Cetuximab و panitumumab هر دو EGFR را هدف قرار می‌دهند، اما تفاوت آنها به ساختار آنتی بادی محدود نمی‌شود (cetUXImab یک آنتی‌بادی کایمریک است، در حالی که panitUMUmab یک آنتی بادی، کاملا انسانی است). با توجه به کارآزمایی ASPECCT روی بیماران مبتلا به mCRC، KRAS مقاوم، نوع وحشی، پانیتومومواب از نظر mPFS، mOS و ORR نسبت به Cetuximab پایین‌تر نبود و این نشان می‌دهد که سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی مکانیسم مهمی در این موارد نیست. با این حال یک تجزیه و تحلیل اقتصادی از این داده‌ها نشان داد که panitumumab در هزینه‌های پیش‌بینی‌شده تهیه دارو نسبت به cetuximab برتر است و از نظر کیفیت زندگی افراد نتایج بهتری را نشان می‌دهد (۴۱).

در دوزهای استاندارد، Panitumumab منجر به جوش‌های شبه آکنه شده که نسبت به دوز استاندارد Cetuximab شدیدتر می‌باشد. شدت جوش یک نشانگر فارماکودینامیک برای اثربخشی در این دسته از داروها است (۴۲)، بنابراین دوز انتخابی Panitumumab (۶ میلی گرم بر کیلوگرم) تا حدودی بر اساس شدت بروز راش بود (۴۳).

تمایز دیگر بین این دو دارو، خطر قابل‌توجه بیشتر واکنش‌های حساسیتی است که با Cetuximab (۳/۵٪–۷/۵٪) در مقایسه با panitumumab (۰/۶٪–۳٪)، (۴۲) به ویژه در بیماران جنوب شرقی ایالات متحده مشاهده می‌شود (۴۴). این مشاهدات بالینی با حضور یک ایمونوگلوبولین E خاص برای گالاکتوز۱–α– و ۳–گالاکتوز توضیح داده شده است که ممکن است در بیماران جنوب شرقی ایالات متحده قبل از قرار گرفتن در معرض Cetuximab وجود داشته باشد (۴۵)، اعتقاد بر این است که این یک واکنش متقابل است. سایر سمیت های رایج با هدف درمانی EGFR در جدول ۱ خلاصه شده است.

موارد دیگر

جهت قرار گیری تومور

جهت‌گیری اولیه تومور در بیماران مبتلا به mCRC اهمیت دارد. اگرچه گروه سرطان و لوسمی B/گروه انکولوژی جنوب غربی (SWOG)[12] هیچ تفاوتی با افزودن بواسیزوماب یا ستوکسیماب به FOLFIRI یا FOLFOX خط اول در بیماران مبتلا به نوع وحشی RAS پیدا نکردند، تجزیه و تحلیل زیرگروهی، محل تومور اولیه را به عنوان یک عامل پیش آگهی مستقل با mOS ۳۲/۹ ماه در گروه تومورهای سمت چپ و mOS ۱۹/۶ ماه در گروه تومورهای سمت راست نشان داد (P<۰/۰۰۰۱) (۴۷, ۴۶, ۱۶).

آیا کبد یک اندام منحصر به فرد است؟

کبد شایع‌ترین محل متاستاتیک در سرطان کولورکتال است (۴۸) و با استفاده از جراحی درمان ممکن است. با این حال، داده‌های فاز ۳ از نقش درمان هدفمند در بیماران مبتلا به متاستازهای کبدی قابل برداشت حمایت نمی‌کند. فاز ۳ کارآزمایی EPOC مزایای افزودن Cetuximab به شیمی درمانی را در شرایط قبل از عمل برای بیماران مبتلا به متاستازهای کبدی قابل برداشت ارزیابی کرد، اما پس از آنالیز موقت نشان داد که PFS برای بیمارانی که Cetuximab با FOLF-OX دریافت کرده بودند به طور قابل توجهی کاهش یافته است. به همین ترتیب، مطالعات bevacizumab در ترکیب با FOLFOX تنها پاسخ‌های متوسطی را در بیماران مبتلا به متاستازهای کبدی قابل برداشت نشان داده‌اند و این باید با سمیت مرتبط با درمان متعادل شود (۴۹).

مهارکننده‌های وارسی ایمنی (Immune Checkpoint)

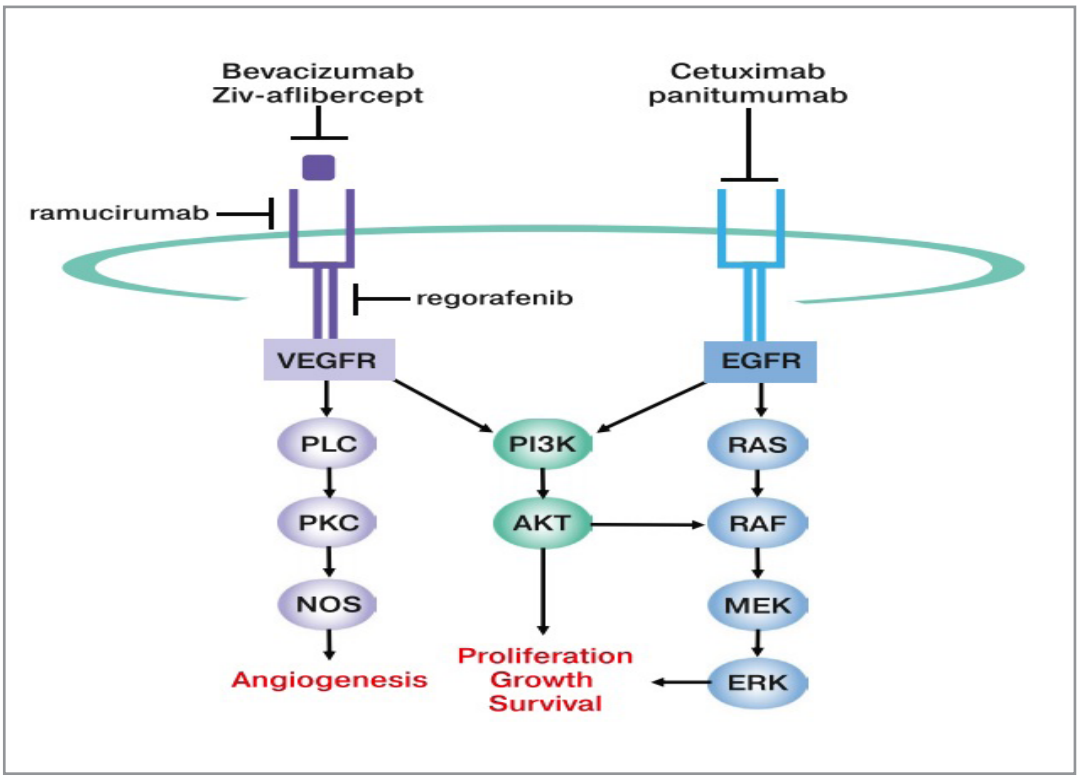
خود تحملی توسط سیستم ایمنی از طریق نقاط بازرسی مانند پروتئین برنامه ریزی شده مرگ سلولی ۱ (PD–۱) که بر روی سلول های T بیان می‌شود، حفظ می‌شود. اتصال لیگاندها (لیگاند مرگ برنامه ریزی شده ۱[PD-L۱] و PDL۲) به PD-1 منجر به کاهش عملکردهای مؤثر می‌شود (۵۰). یکی از مکانیسم‌هایی که سلول‌های سرطانی از پاسخ ایمنی پنهان می‌مانند، تنظیم دگرگونی PD-۱/PD-L۱، (۵۰) است که اساس پیشرفت‌های دیده شده در استفاده از ایمونوتراپی در سرطان است. علی‌رغم موفقیت‌های اخیر با مهار نقطه بازرسی ایمنی در درمان بسیاری از سرطان‌ها، مزایای آن در mCRC به ۳ تا ۷ درصد از بیماران مبتلا به پروتئین‌های ترمیم ناهماهنگی معیوب (dMMR)[13] بی‌ثباتی ریزماهواره محدود شده است (۵۱). این بیماران عموما با تومورهای پروگزیمال ضعیف با تمایز ضعیف با لنفوسیت‌های نفوذکننده تومور فراوان مراجعه می‌کنند و بقا در بیماری اولیه (مرحله دوم) بالا است (۵۲).

Pembrolizumab و nivolumab آنتی بادی مونوکونال IgG۴ هستند که به PD–۱ متصل می‌شوند (شکل ۲). تاییدیه FDA آنها برای درمان خط بعدی ترمیم عدم تطابق کمبود یا mCRC MSI-H بر اساس کارآزمایی ۲ است. ۱۶۴ (۵۳) KEYNOTE–pembrolizumab را در ۱۱ بیمار مبتلا به dMMR mCRC و در ۲۱ بیمار با MMR-profi-cient mCRC که از طریق ۲ تا ۴ درمان قبلی پیشرفت کرده بودند ارزیابی کرد. یک ORR ۴۰٪ و میزان PFS مربوط به ۲۰ هفته ۷۸٪ در dMMR و ORR ۰٪ و نرخ PFS ۶۷٪ در MMR-proficient مشاهده کرد. mPFS و mOS در گروه dMMR به دست نیامد و در گروه MMR-proficient به ترتیب ۲/۲ و ۵ ماه بود (p<۰/۰۰۱)(۵۴). به این ترتیب این ترکیب نیز تایید شده است و یک گزینه معقول، هر چند با سمیت بالقوه بالاتر می باشد.

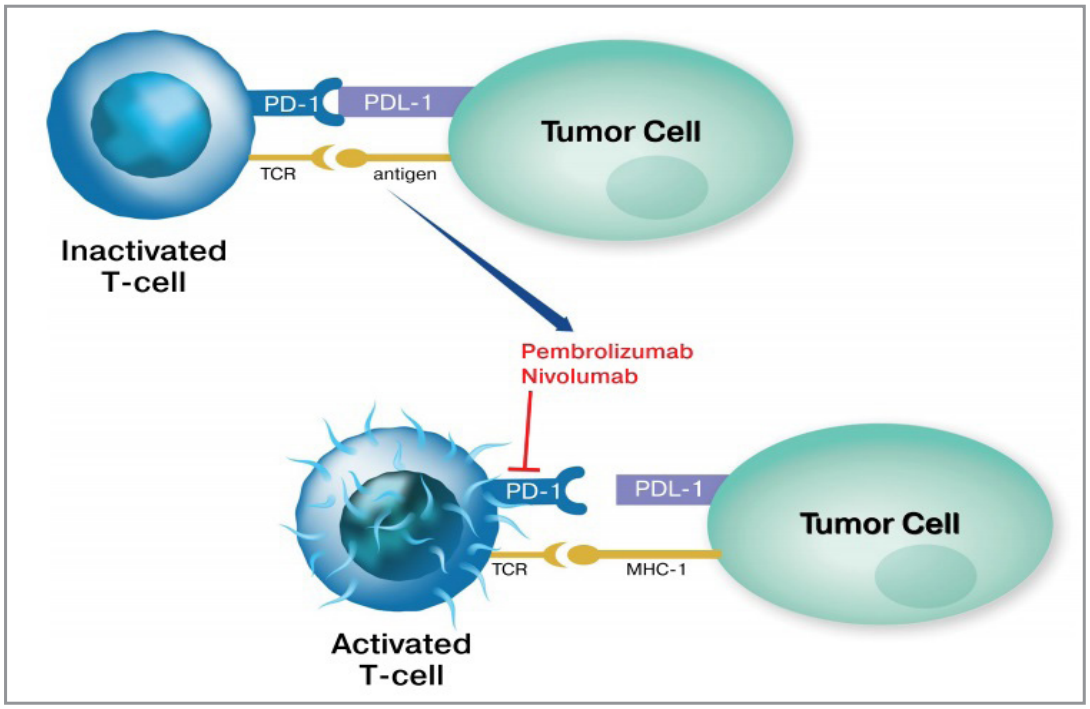
از آنجایی که سرطان کولورکتال MSI-H تعداد بسیار کمی از موارد بیماری را نشان می‌دهد، بسیاری از آزمایشات بالینی فعال در حال بررسی اثرات ایمنی بالقوه ترکیبی از شیمی‌درمانی یا درمان هدفمند با ایمونوتراپی در بیماران مبتلا به بیماری پایدار در ریزماهواره هستند.

12. Southwest Oncology Group

13. Mismatch repair deficiency



شکل۱. تصویر شماتیک از آبشارهای VEGFR و EGFR و مکانیسم درمان‌های هدفمند. EGFR نشان دهنده گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی است. VEGFR گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می‌باشد (۱۶).



شکل۲. تصویری از مهار PD-۱ توسط pembrolizumab و nivolumab. PD-۱ نشان دهنده پروتئین برنامه ریزی شده مرگ سلولی ۱ است. PD-L۱ لیگاند مرگ برنامه ریزی شده ۱، TCR: گیرنده سلول T می‌باشد (۱۶).

مطالعات دیگر به دنبال ارزیابی نقش ایمونوتراپی در خط اول هستند. سمیت مهارکننده‌های ایمنی، همانطور که در جدول ۱ خلاصه شده است، عمدتا به دلیل فعالیت سلول‌های T در برابر هر بافت میزبان با التهاب خود ایمنی بعدی است. شایع ترین اندام‌های آسیب دیده شامل پوست (جوش پوستی)، دستگاه گوارش (کولیت)، و محور غدد درون ریز (به عنوان مثال، دیابت، اختلال عملکرد تیروئید، و التهاب هیپوفیز) است (۵۵).

درمانهای هدفمند BRAF

جهش‌های BRAF در ۸ تا ۱۲ درصد موارد mCRC یافت می‌شوند و به ویژه جهش V۶۰۰E پیش آگهی بدتری را برای mCRC ایجاد می‌کند (۵۶). اگرچه vemurafenib تک عاملی، یک مهارکننده خوراکی BRAF V۶۰۰ کیناز، موثر در ملانوما است، اما تاثیر کمتری در mCRC به عنوان درمان تکی دارد. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که مهار BRAF ممکن است باعث فعال شدن بیش از حد EGFR شود و درمان ضد EGFR ممکن است رده‌های سلولی مقاوم قبلی را به یک مهارکننده BRAF حساس کند (۵۷). مطالعات دیگر مکانیسم‌های مقاومت دیگری مانند فعال شدن مسیر PI۳K/AKT را شناسایی کرده‌اند (۵۸). به این ترتیب، استراتژی‌های درمانی فعلی برای mCRC جهش‌یافته BRAF V۶۰۰E از ترکیبی از مهار هدفمند استفاده می‌کنند. فاز ۲ کارآزمایی SWOG S ۱۴۰۶ (۵۹) ترکیبی از irinotecan، vemurafenib و cetuximab یا panitumum-ab را به عنوان یک خط درمانی بعدی برای mCRC جهش یافته BRAF V۶۰۰E ایجاد کرد. صد و شش بیمار مبتلا به تومورهای نوع وحشی RAS جهش یافته با BRAF V۶۰۰E (که ۱ یا ۲ خط قبلی شیمی‌درمانی را بدون EGFR mAb دریافت کرده بودند) irino-tecan و cetuximab را با یا بدون vemurafenib را دریافت کردند. Vemurafenib مقـدار mPFS را افـزایش می‌دهـد (۴/۴ در مقـابل ۲ مـاه؛ P<۰/۰۰۱) و نرخ کنترل بیماری را بهبود بخشید (۶۷٪ در مقابل ۲۲٪؛ P=۰/۰۰۱) (۵۹). در آگوست ۲۰۱۸، FDA برای ترکیب binimetinib, encorafenib و cetuximab در فاز ۳ کارآزمایی بالینی نام BEACON CRC را اعطا کرد. میزان پاسخ کلی ۴۸ درصد، میزان OS یک ساله ۶۲٪ و mPFS ۸ ماهه برای بیمارانی که این ترکیب را پس از ۱ یا ۲ خط قبلی شیمی‌درمانی دریافت کرده بودند، گزارش شد (۶۰). اگرچه بخش تصادفی شده کارآزمایی در حال انجام است، اما ممکن است جایگزین رژیم SWOG در درمان mCRC جهش یافته با BRAF شود.

شایع ترین سمیت های مرتبط با مهار BRAF شامل جوش پوستی، درد مفاصل (arthralgia)، خستگی و اسهال است، در حالی که سمیت

جدول ۱. سمیتهای درمان‌های هدفمند (*اختصارات: EGFR، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی. VEGF، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی)

گروه	رایج ترین عوارض جانبی
مهار کننده VEGF	خون ریزی سوراخ شدن دستگاه گوارش ترومبوآمبولی شریانی اختلال در ترمیم زخم پروتئینوری پرفشاری خون
Regorafenib	سندرم دست و پا راش خستگی اسهال اثرات نامطلوب مربوط به VEGF
مهار کننده EGFR	جوش آکنه ای شکل عفونت های پارونیکیال، شقاق پوستی واکنش حساسیت مفرط/حساسیت مرتبط با انفوزیون موکوزیت هیپومنیزیمی
مهار کننده Immune checkpoint	التهاب با واسطه ایمنی هر اندامی (معمولاً غدد درون ریز، پوست، کبد و دستگاه گوارش) pneumonitis کشنده
مهار کننده BRAF	خستگی جوش پوستی اسهال

های ریوی و تغییرات چشمی با استفاده از مهارکننده‌های MEK به صورت ترکیبی مشاهده شده است (۶۱).

درمان هدفمند گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2)[14]

بیان HER۲ در ۲٪ تا ۱۱٪ موارد mCRC مشاهده می‌شود و در تومورهای روده بزرگ و راست روده در سمت چپ شایع‌تر است و تصور می‌شود که مقاومت به درمان هدفمند EGFR ایجاد می‌کند (۶۲). اگرچه مزایای بالینی مهار HER۲ در mCRC مقاوم دیده شده است، نقش آن در الگوی درمان کلی هنوز مشخص نشده است. فاز ۲ مطالعه HERACLES (۶۳) اثر trastuzumab و lapatinib را در ۲۷ بیمار با HER۲ مثبت و نوع وحشی KRAS با mCRC که در سایر درمان‌ها از جمله cetuximab گسترش پیدا کرده بودن مورد ارزیابی قرار دادند و ORR ۳۰٪ را نشان داد. MyPathway، (۶۴) یک مطالعه فاز ۲ از تومورهای جامد با بیان HER۲، شامل trastuzumab و pertuzumab بود و ORR امیدوارکننده ۵۲٪ را در بیماران دارای بیان HER۲ و KRAS وحشی نشان‌داد و در بیماران جهش‌یافته با KRAS هیچ پاسخی نداشت. آزمایش‌های بالینی در حال انجام مانند RESCUE به بررسی نقش بالقوه درمان هدفمند HER۲ در mCRC ادامه می‌دهند (۶۵).

جهش‌های RAS و درمان‌های هدفمند

گزارش شده است که تقریبا ۵۰ درصد از mCRC ها دارای جهش بیماریزا KRAS/NRAS هستند. ثابت شده است که درمان این تومورها با پیش آگهی ضعیف بسیار چالش برانگیز است. آنها ذاتا در برابر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (mAb)[15] ضد EGFR مقاوم هستند. به نظر می‌رسد داروهای ضد رگ‌زایی (بواسیزوماب، افلیبرسپت و راموسیروماب) در این جمعیت موثر باشند، اما نشانگرهای زیستی پیش بینی کننده برای اثربخشی این ترکیبات وجود ندارد (۶۸-۶۶).

$KRAS^{G12D}$ (گلیسین ۱۲ به اسید آسپارتیک) شایع‌ترین جهش KRAS در سرطان روده بزرگ است. نسل جدیدی از مهارکننده‌های KRAS ممکن است یک تغییر دهنده بازی برای این جمعیت باشد (۶۹). اخیرا نتایج امیدوارکننده‌ای از یک مهارکننده مستقیم $KRAS^{G12C}$ گزارش شده است. AMG ۵۱۰ یک مولکول کوچک جدید است که به طور خاص و غیرقابل برگشت، $KRAS^{G12C}$ را با قفل کردن آن در حالت غیرفعال متصل به گوانوزین دی فسفات (GDP)[16] مهار می‌کند. در اولین مطالعه انسانی که AMG ۵۱۰ را در بیماران بالغ با تومورهای جامد جهش یافته موضعی یا متاستاتیک ($KRAS^{G12C}$;CodeBreak-۱۰۰ NCT۰۳۶۰۰۸۸۳) ارزیابی کرد، در بیماران مبتلا به mCRC با جهش $KRAS^{G12D}$، ORR ۱۲٪ DCR و (۳/۲۵) ۱۲٪ و (۲۰/۲۵) ۸۰٪ بود (۷۰).

ناپایداری ریزماهواره و بازدارنده‌های نقاط بازرسی ایمنی سرطان کولورکتال، کمبود ترمیم عدم تطابق و ناپایداری ریزماهواره

در حالی که اکثر CRCها از طریق مسیر ناپایداری کروموزومی (آنئوپلوئیدی و از دست دادن مواد ژنتیکی) ایجاد می‌شوند، ۱۰ تا ۱۵٪ از آنها از مسیر ناپایداری ریزماهواره (MSI)[17] ناشی می‌شوند. MSI ناشی از کمبود سیستم ترمیم عدم تطابق DNA (dMMR)[18] است که در نتیجه یک جهش در ژن‌های MMR (MLH۱، PMS۲، MSH۲، MSH۶) مستعد ابتلا به سندرم لینچ یا از غیرفعال‌سازی اپی ژنتیکی MLH۱ (به عنوان مثال، سرطان‌های پراکنده) است. این موارد پراکنده اغلب با جهش $BRAF^{V600E}$ همراه هستند (۷۱, ۷۲). MSI/dMMR تقریبا در ۱۵-۱۰٪ از CRC موضعی و ۵-۴٪ از mCRC مشاهده می‌شود (۷۳,۷۴). CRCهای MSI/dMMR عمدتا از کلون پروگزیمال ایجاد می‌شوند و ویژگی‌های خاصی مانند تمایز ضعیف، لنفوسیت‌های فراوان نفوذگر تومور و الگوهای خاص گسترش متاستاتیک با متاستازهای مکرر غدد لنفاوی دور و درگیری صفاقی را نشان می‌دهند (۷۵). در CRC موضعی، MSI/dMMR با پیش آگهی مطلوب همراه است (۷۶, ۷۷). داده‌ها در زمینه متاستاتیک بحث برانگیزتر هستند. با این حال تحقیقات موجود نشان می‌دهد که mCRC MSI/dMMR نسبت به تومورهای پایدار MMR در ریزماهواره (MSS/pMMR)[19] کمتر به شیمی‌درمانی مرسوم پاسخ می‌دهد (۸۰-۷۸,۷۴).

CRCهای MSI/dMMR با بار جهشی تومور بالا (به عنوان مثال، فنوتیپ هیپرموتاسیون) با نئوآنتی ژن‌های بسیار ایمنی‌زا ناشی از جهش‌های تغییر چارچوب که نفوذ بالایی را از طریق لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک +T CD۸ فعال القا می‌کنند، مشخص می‌شوند (۸۱- ۸۳). با این حال نئوپلاسم‌های MSI/dMMR نقاط بازرسی ایمنی را که از سلول‌های سرطانی MSI در برابر ریز محیط ایمنی متخاصم محافظت می‌کنند، تنظیم می‌کند (۸۴,۸۵).

هدف قرار دادن سیستم ایمنی

MSI/dMMR به عنوان یک نشانگر زیستی پیش‌بینی‌کننده اصلی برای اثربخشی ICIها، به ویژه برای بیماران mCRC مشاهده شده است. در حالی که CRCهای pMMR/MSS عمدتا در برابر ICIها (به عنوان مثال، تومورهای سرد) مقاوم هستند، تومورهای MSI/dMMR با حساسیت بالایی به ایمونوتراپی (به عنوان مثال، تومورهای گرم) مرتبط بودند. فعالیت ICIها برای

14. Human epidermal growth factor receptor 2
15. Monoclonal antibodies
16. Guanosine diphosphate
17. Microsatellite instability
18. DNA mismatch repair
19. Microsatellite stable/MMR-proficient

بیماران مبتلا به MSI/dMMR mCRC مقاوم به شیمی‌درمانی در چندین کارآزمایی فاز دوم با نرخ پاسخ عینی از۳۳٪ تا ۵۸٪ و نرخ PFS ۱۲ ماهه بین ۳۱٪ و ٪ ۷۱ نشان داده شد (۹۲-۸۶). نتایج کارآزمایی غیرتصادفی CheckMate-۱۴۲ نشـــان می‌دهـد که ترکـیبی از mAbهای anti-PD۱ و anti-CTLA۴ ممکن است مؤثرتر از عوامل ضد PD۱ یا anti-PDL۱ به تنهایی باشند.

Pembrolizumab و nivolumab +/- ipilimumab برای درمـان بیماران مبتلا به MSI/dMMR mCRC که پس از درمان مبتنی بر فلوروپیریمیدین، اگزالی پلاتین و ایرینوتکان پیشرفت کرده‌اند، توسط سازمان غذا و دارو تایید شده‌اند (۱۵).

اثربخشی ICIها همچنین به عنوان درمان خط مقدم برای بیماران مبتلا به mCRC ساده در شیمی‌درمانی نشان داده شد. در گروه سوم کارآزمایی ۴۵، ۱۴۲-CheckMate بیمار با نیولوماب به همراه ایپیلی‌ماب به عنوان خط اول درمان تحت درمان قرار گرفتند. ۷۷٪ ORR و برآورد PFS یک ساله ۷۷٪ بود (۹۳). کارآزمایی فاز سوم KEYNOTE-۱۷۷ اخیرا نشان داد که درمان تکی با پمبرولیزوماب از شیمی‌درمانی خط اول مراقبتی استاندارد (انتخاب محقق از FOLFOX یا FOLFIRI، با یا بدون بواسیزوماب یا ستوکسیماب) از نظر PFS برای MSI/dMMR mCRC برتر است. میانه PFS ۱۶/۵ ماه در مقابل ۸/۲ ماه بود (٪۹۵، ۰/۶۰ =HR ۰/۸۰-۰/۴۵ CI). میزان ۱۲ PFS و ۲۴ ماهه ۵۵٪ و ۴۸٪ با پمبرولیزوماب در مقابل ۳۷٪ و ۱۹٪ با شیمی‌درمانی بود. بسیار محتمل است که پمبرولیزوماب به استاندارد مراقبت برای بیماران مبتلا به MSI/dMMR mCRC تازه تشخیص داده شده تبدیل شود (۹۴).

ICIها در حال حاضر برای بیماران مبتلا به سرطان کولون MSI/ dMMR موضعی ارزیابی می‌شوند. مطالعه فاز دوم NICHE راه را برای توسعه آنها در این محیط هموار کرد و ممکن است استراتژی‌های درمانی را برای مراحل اولیه MSI/dMMR CC اصلاح کند (۹۵). در واقع در این آزمایشی که نیولوماب به همراه ایپیلی‌ماب را به عنوان درمان Neoadjuvant آزمایش می‌کرد، همه ۲۱ بیمار dMMR CC یک پاسخ پاتولوژیک داشتند که ۹۵ درصد از پاسخ‌های اصلی شامل ۱۲ پاسخ پاتولوژیک کامل بود. این نتایج چشمگیر، ایمونوتراپی Neoadjuvant را به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده که مستلزم تحقیقات بیشتر است، برجسته می‌کند. ICIها همچنین در ترکیب با شیمی درمانی کمکی برای بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ مرحله سه MSI/dMMR کارآزمایی ATOMIC (NCT۰۲۹۱۲۵۵۹؛ FOLFOX +/-atezolizumab) و کارآزمایی POLEM (NCT۰۳۸۲۷۰۴۴؛ ۲۴ هفته فلوروتراپی تک عاملی ۱ هفته‌ای یا شیمی‌درمانی تک عاملی یا ۱۲ هفته شیمی درمانی مبتنی بر اگزالیپلاتین +/- avelumab) ارزیابی می‌شوند (۴۰).

نشانگرهای زیستی پیش‌بینی‌کننده در میان بیماران MSI/ dMMR CRC تحت درمان با ایمونوتراپی

در حال حاضر هیچ نشانگر زیستی پیش‌بینی‌کننده قوی برای اثربخشی ICIها در بین بیماران MSI/MMR CRC وجود ندارد. علیرغم فعالیت بالینی بالای ICIها در این جمعیت، برخی از بیماران از این درمان‌ها بهره‌ای نمی‌برند و در حال حاضر توضیح روشنی برای این موارد مقاومت اولیه وجود ندارد. قابل توجه است که تشخیص اشتباه وضعیت MSI/dMMR مسئول مقدار قابل توجهی از موارد مقاومت اولیه به ICI است (۹۶،۹۷).

ابتدا به نظر می‌رسید تومورهای MSI/dMMR حاوی جهش $BRAF^{V۶۰۰E}$ نسبت به بیماری‌های MSI/dMMR BRAF WT بسیار حساس هستند (۹۲). همچنین، بیان PD-۱، جهش‌های بتا-۲-میکروگلوبولین و بیان کمپلکس سازگاری بافتی اصلی کلاس I با مقاومت به ICI مرتبط نبودند (۸۷،۹۲،۹۸). جهش‌های از دست دادن عملکرد در Janus kinases JAK۱/۲ ممکن است منجر به مقاومت اولیه MSI/dMMR mCRC به ICI شود (۹۹). جالب توجه است که بار جهشی تومور برای پیش‌بینی اثربخشی ICI در ۲ مطالعه کوهورت کوچک (کمتر از ۳۳ بیمار) گزارش شده است (۱۰۰،۱۰۱). همچنین داده‌هایی برای تاثیر پیش بینی نفوذ سیستم ایمنی برای اثربخشی ICI در حال ظهور است. در واقع، در کار اخیر Loupakis و همکاران، سطح نفوذ سلول T با پاسخ بهتر، PFS و OS مرتبط بود (۹۶). همه این نتایج مستحق تایید در مطالعات آینده نگر بزرگتر هستند.

ترکیبات ژن گیرنده تیروزین نوروتروفیک کیناز ۲۰(NTRK) و مهارکننده‌های TRK

ادغام ژن NTRK اخیرا به عنوان یک هدف درمانی بسیار اغواکننده برای بیماران سرطانی ظاهر شده است. مهارکننده‌های TRK (لاروترکتینیب، انترکتینیب) بدون در نظر گرفتن نوع بافت‌شناسی، فعالیت بالینی چشمگیری را در این جمعیت نشان دادند. در مطالعات تک محوری، لاروترکتینیب نرخ پاسخ عینی ۷۵ درصد با زمان پاسخ بالاتر از ۶ ماه در ۷۳ درصد موارد و انترکتینیب، ORR ۵۷ درصد، با زمان پاسخ بالاتر از ۶ ماه در ۶۸ درصد موارد را نشان داد (۱۰۲،۱۰۳). این نتایج منجر به تایید سریع FDA برای درمان تومورهای جامد مقاوم به درمان با همجوشی ژن NTRK، صرف نظر از نوع تومور شد. استراتژی‌های غربالگری فیوژن NTRK مبتنی بر هیبریداسیون درجا فلورسانس ایمونوهیستوشیمی fluorescence in situ hybridization (FISH)، RT-PCR (واکنش زنجیره‌ای پلیمراز رونویسی معکوس) و توالی‌یابی نسل بعدی، وابسته به همجوشی احتمالی NTRK است (۱۰۴،۱۰۵). همجوشی NTRK در سرطان‌های کولورکتال نادر است، (با بروز ۰/۲۳-۰/۹۷٪) (۱۱۰-۱۰۶).

ویژگی‌های بیماران CRC فیوژن مثبت NTRK عبارت از جنس مونث،

20. Neurotrophic tyrosine receptor kinase

محل تومور اولیه سمت راست، وضعیت RAS/RAF WT و فنوتیپ MSI می‌باشد (۱۰۷). به طرز جالبی، فنوتیپ MSI به طور مداوم در ارتباط با همجوشی NTRK گزارش شده است. به طور دقیق‌تر، به نظر می‌رسید که این تغییرات ژنتیکی در زمینه تومورهای BRAF WT با هیپرمتیلاسیون پروموتر ژن MLH۱ رخ می‌دهد (۱۱۱). بروز همجوشی NTRK در این جمعیت مولکولی انتخاب شده تقریبا ۴۲ درصد برآورد شد (۱۱۰). در حال حاضر هیچ اطلاعاتی در مورد اثربخشی مهارکننده‌های NTRK یا مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی در این موجودیت بیولوژیکی خاص وجود ندارد.

بحث و نتیجه گیری

تا کنون هزاران بیمار مبتلا به mCRC در کارآزمایی‌های بالینی با درمان‌های هدفمند تحت درمان قرار گرفته‌اند و تعداد زیادی از بیماران از این درمان‌ها بهره می‌برند، اما کمبود نسبی نشانگرهای زیستی در mCRC پیشرفت درمانی را در این زمینه کند کرده است. مطالعات اخیر سردرگمی بیشتری را با شناخت سایر عوامل بالقوه، از جمله جانبی بودن و تحقیقات رو به رشد روی میکروبیوم روده انسان اضافه کرده است. اگرچه این واقعیت که بیماران مبتلا به mCRC عمر طولانی تری دارند نکته مثبتی است، اما اگر فقط می‌توانستیم بیولوژی پیچیده سرطان کولورکتال بخوبی درک شود، می‌توان کارهای بیشتری انجام داد. بنابراین با بررسی بیولوژیکی CRC و شناسایی عوامل ژنتیکی و مسیرهای مولکولی دخیل در بروز CRC می‌توان با شناسایی این عوامل ژنتیکی و هدف قرار دادن مستقیم آنها به طور موثرتری به درمان بیماران پرداخت و میزان بقا بیماران را افزایش داد. همچنین با استفاده از درمان هدفمند، میزان سمیت دارویی کاهش پیدا می‌کند. بنابراین درمان هدفمند CRC نوید بخش درمان‌های موثرتر و کم خطرتر می‌باشد.

منابع

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(1):7-30.

2. Akrami SM. Genetics of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. 2006.

3. Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, Smaro T, Kosmas C, Dokou A, et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. Anticancer Research. 2010;30(2):653-60.

4. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, et al. Mechanisms of metastasis in colorectal cancer and metastatic organotropism: hematogenous versus peritoneal spread. Journal of oncology. 2019;2019(1):7407190.

5. Duschinsky R, Pleven E, Heidelberger C. The synthesis of 5-fluoropyrimidines. Journal of the American Chemical Society. 1957;79(16):4559-60.

6. Heidelberger C, Chaudhuri N, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. Nature. 1957;179(4561):663-6.

7. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, Machover D, Erlichman C, Carlson R, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate by the advanced colorectal cancer meta-analysis project. Journal of Clinical Oncology. 1992;10(6):896-903.

8. de Gramont Ad, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2000;18(16):2938-47.

9. Douillard J, Cunningham D, Roth A, Navarro M, James R, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. The Lancet. 2000;355(9209):1041-7.

10. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(7):1209-14.

11. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(2).

12. Kafatos G, Niepel D, Lowe K, Jenkins-Anderson S, Westhead H, Garawin T, et al. RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of real-world data. Biomarkers in medicine. 2017;11(9):751-60.

13. Wolpin BM, Mayer RJ. Systemic treatment of colorectal cancer. Gastroenterology. 2008;134(5):1296-310. e1.

14. Tebbutt N, Cattell E, Midgley R, Cunningham D, Kerr D. Systemic treatment of colorectal cancer. European Journal of Cancer. 2002;38(7):1000-15.

15. Cohen R, Pudlarz T, Delattre J-F, Colle R, André T. Molecular targets for the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancers. 2020;12(9):2350.

16. Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer. 2019;125(23):4139-47.

17. Folkman J, editor Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. Seminars in oncology; 2002: Elsevier.

18. Riechelmann R, Grothey A. Antiangiogenic therapy for refractory colorectal cancer: current options and future strategies. Therapeutic advances in medical oncology. 2017;9(2):106-26.

19. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the potential of biosimilars. Targeted oncology. 2017;12(5):599-610.

20. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. New England journal of medicine. 2004;350(23):2335-42.

21. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. British journal of cancer. 2011;105(1):58-64.

22. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Journal of clinical oncology. 2007;25(12):1539-44.

23. Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, Bjarnason G, Virik K, MacKenzie MJ, et al. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Clinical Cancer Research. 2012;18(21):6023-31.

24. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(28).

25. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, Thomas A, Lopez RL, Roh J, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. Annals of Oncology. 2016;27(7):1273-9.

26. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. 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. The Lancet Oncology. 2015;16(5):499-508.

27. Carter NJ. Regorafenib: a review of its use in previously treated patients with progressive metastatic colorectal cancer. Drugs & aging. 2014;31(1):67-78.

28. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2013;381(9863):303-12.

29. Chan DLH, Segelov E, Wong RS, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(6).

30. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. Expert opinion on therapeutic targets. 2012;16(1):15-31.

31. Yarom N, Jonker DJ. The role of the epidermal growth factor receptor in the mechanism and treatment of colorectal cancer. Discovery medicine. 2011;11(57):95-105.

32. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. New England Journal of Medicine. 2009;360(14):1408-17.

33. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, De Braud F, et al., editors. Fluorouracil leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer2009: American Society of Clinical Oncology.

34. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. 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. The Lancet. 2011;377(9783):2103-14.

35. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology. 2014;25(7):1346-55.

36. Cohn AL, Shumaker GC, Khandelwal P, Smith DA, Neubauer MA, Mehta N, et al. An open-label, single-arm, phase 2 trial of panitumumab plus FOLFIRI as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. Clinical colorectal cancer. 2011;10(3):171-7.

37. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, 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. The lancet oncology. 2013;14(8):749-59.

38. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology. 2008;26(14):2311-9.

39. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology. 2007;25(13):1658-64.

40. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. New England Journal of Medicine. 2007;357(20):2040-8.

41. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. The Lancet Oncology. 2014;15(6):569-79.

42. Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. Current Oncology. 2010;17(Suppl 1):S18.

43. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, Peeters M, Humblet Y, Gelderblom H, et al. Intrapatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. Journal of clinical oncology. 2012;30(23):2861-8.

44. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, Stinchcombe TE, Moore DT, Berlin JD, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(24):3644-8.

45. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Q-T, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-α-1, 3-galactose. New England journal of medicine. 2008;358(11):1109-17.

46. Yang SY, Cho MS, Kim NK. Difference between right-sided and left-sided colorectal cancers: from embryology to molecular subtype. Expert review of anticancer therapy. 2018;18(4):351-8.

47. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, et al. Impact of primary (1º) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). American Society of Clinical Oncology; 2016.

48. De Greef K, Rolfo C, Russo A, Chapelle T, Bronte G, Passiglia F, et al. Multisciplinary management of patients with liver metastasis from colorectal cancer. World Journal of Gastroenterology. 2016;22(32):7215.

49. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. The lancet oncology. 2014;15(6):601-11.

50. Disis ML, editor Mechanism of action of immunotherapy. Seminars in oncology; 2014: Elsevier.

51. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018;16(7):874-901.

52. Sinicrope FA, Sargent DJ. Clinical implications of microsatellite instability in sporadic colon cancers. Current opinion in oncology. 2009;21(4):369.

53. Le DT, Kavan P, Kim TW, Burge ME, Van Cutsem E, Hara H, et al. KEYNOTE-164: Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology; 2018.

54. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus

ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. 2018.

55. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. Jama. 2018;320(16):1702-3.

56. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. Annals of Oncology. 2017;28(11):2648-57.

57. Zhao B, Wang L, Qiu H, Zhang M, Sun L, Peng P, et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Oncotarget. 2017;8(3):3980.

58. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. The lancet oncology. 2010;11(8):753-62.

59. Kopetz S, McDonough SL, Morris VK, Lenz H-J, Magliocco AM, Atreya CE, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). American Society of Clinical Oncology; 2017.

60. Van Cutsem E, Cuyle P-J, Huijberts S, Yaeger R, Schellens JH, Elez E, et al. BEACON CRC study safety lead-in (SLI) in patients with BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy and tumor markers. American Society of Clinical Oncology; 2018.

61. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Therapeutic advances in medical oncology. 2015;7(2):122-36.

62. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz H, McCall S, Penault-Llorca F, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. Annals of Oncology. 2018;29(5):1108-19.

63. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(6):738-46.

64. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(6):536-44.

65. Martinelli E, Troiani T, Sforza V, Martini G, Cardone C, Vitiello P, et al. Sequential HER2 blockade as effective therapy in chemorefractory, HER2 gene-amplified, RAS wild-type, metastatic colorectal cancer: learning from a clinical case. ESMO open. 2018;3(1):e000299.

66. Yoshino T, Portnoy D, Obermannova R, Bodoky G, Prausová J, García-Carbonero 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. Annals of Oncology. 2019;30(1):124-31.

67. Battaglin F, Puccini A, Intini R, Schirripa M, Ferro A, Bergamo F, et al. The role of tumor angiogenesis as a therapeutic target in colorectal cancer. Expert review of anticancer therapy. 2018;18(3):251-66.

68. PWirapati P, Pomella V, Vandenbosch B. Velour trial biomarkers update: Impact of RAS. BRAF, and sidedness on. 2017.

69. Nagasaka M, Li Y, Sukari A, Ou S-HI, Al-Hallak MN, Azmi AS. KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? Cancer treatment reviews. 2020;84:101974.

70. Fakih M, Desai J, Kuboki Y, Strickler JH, Price TJ, Durm GA, et al. CodeBreak 100: Activity of AMG 510, a novel small molecule inhibitor of KRASG12C, in patients with advanced colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology; 2020.

71. Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. Bulletin du cancer. 2017;104(1):42-51.

72. Akrami SM, Dunlop MG, Farrington SM, Frayling IM, MacDonald F, Harvey JF, et al. Screening for exonic copy number mutations at MSH2 and MLH1 by MAPH. Familial Cancer. 2005;4:145-9.

73. André T, De Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(35):4176-87.

74. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clinical Cancer Research. 2014;20(20):5322-30.

75. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, 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):4623-32.

76. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. Journal of clinical oncology. 2010;28(20):3219-26.

77. Zaanan A, Shi Q, Taieb J, Alberts SR, Meyers JP, Smyrk TC, et al. Role of deficient DNA mismatch repair status in patients with stage III colon cancer treated with FOLFOX adjuvant chemotherapy: a pooled analysis from 2 randomized clinical trials. JAMA oncology. 2018;4(3):379-83.

78. Innocenti F, Ou F-S, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(14):1217-27.

79. Tougeron D, Sueur B, Zaanan A, de la Fouchardiére C, Sefrioui D, Lecomte T, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. International Journal of Cancer. 2020;147(1):285-96.

80. Taieb J, Shi Q, Pederson L, Alberts S, Wolmark N, Van Cutsem E, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies. Annals of Oncology. 2019;30(9):1466-71.

81. Stadler ZK, Battaglin F, Middha S, Hechtman JF, Tran C, Cercek A, et al. Reliable detection of mismatch repair deficiency in colorectal cancers using mutational load in next-generation sequencing panels. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(18):2141-7.

82. Muzny D, Bainbridge M, Chang K, Dinh H, Drummond J, Fowler G. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature [Internet]. 2012; 487 (7407): 330-7.

83. Maby P, Tougeron D, Hamieh M, Mlecnik B, Kora H, Bindea G, et al. Correlation between density of CD8+ T-cell infiltrate in microsatellite unstable colorectal cancers and frameshift mutations: a rationale for personalized immunotherapy. Cancer research. 2015;75(17):3446-55.

84. Marisa L, Svrcek M, Collura A, Becht E, Cervera P, Wanherdrick K, et al. The balance between cytotoxic T-cell lymphocytes and immune checkpoint expression in the prognosis of colon tumors. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(1):68-77.

85. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple count-

er-inhibitory checkpoints. Cancer discovery. 2015;5(1):43-51.

86. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. Journal of clinical oncology. 2020;38(1):11-9.

87. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357(6349):409-13.

88. Andre T, Berton D, De Braud FG, Curigliano G, Guo W, Danaee H, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair deficient (dMMR) GI cancers. American Society of Clinical Oncology; 2020.

89. Kim JH, Kim SY, Baek JY, Cha YJ, Ahn JB, Kim HS, et al. A phase II study of avelumab monotherapy in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high or POLE-mutated metastatic or unresectable colorectal cancer. Cancer Res Treat. 2020;52(4):1135-44.

90. Segal NH, Wainberg ZA, Overman MJ, Ascierto PA, Arkenau H-T, Butler MO, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with microsatellite instability–high (MSI-H) tumors. American Society of Clinical Oncology; 2019.

91. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. New England Journal of Medicine. 2015;372(26):2509-20.

92. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair–deficient/microsatellite instability–high metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology. 2018;36(8):773-9.

93. Lenz H-J, Van Cutsem E, Limon M, Wong K, Hendlisz A, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). Annals of oncology. 2018;29:viii714.

94. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. American Society of Clinical Oncology; 2020.

95. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nature medicine. 2020;26(4):566-76.

96. Loupakis F, Depetris I, Biason P, Intini R, Prete AA, Leone F, et al. Prediction of benefit from checkpoint inhibitors in mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: role of tumor infiltrating lymphocytes. The oncologist. 2020;25(6):481-7.

97. Cohen R, Hain E, Buhard O, Guilloux A, Bardier A, Kaci R, et al. Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status. JAMA oncology. 2019;5(4):551-5.

98. Middha S, Yaeger R, Shia J, Stadler ZK, King S, Guercio S, et al. Majority of B2M-mutant and-deficient colorectal carcinomas achieve clinical benefit from immune checkpoint inhibitor therapy and are microsatellite instability-high. JCO precision oncology. 2019;3:1-14.

99. Shin DS, Zaretsky JM, Escuin-Ordinas H, Garcia-Diaz A, Hu-Lieskovan S, Kalbasi A, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. Cancer discovery. 2017;7(2):188-201.

100. Schrock A, Ouyang C, Sandhu J, Sokol E, Jin D, Ross J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology. 2019;30(7):1096-103.

101. Mandal R, Samstein RM, Lee K-W, Havel JJ, Wang H, Krishna C, et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti–PD-1 immunotherapy response. Science. 2019;364(6439):485-91.

102. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer discovery. 2017;7(4):400-9.

103. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion–positive cancers in adults and children. New England Journal of Medicine. 2018;378(8):731-9.

104. Solomon J, Benayed R, Hechtman J, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. Annals of Oncology. 2019;30:viii16-viii22.

105. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman M, Yeh K-H, Baba E, et al. JSCO—ESMO—ASCO—JSMO—TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. Annals of Oncology. 2020;31(7):861-72.

106. Lasota J, Chlopek M, Lamoureux J, Christiansen J, Kowalik A, Wasag B, et al. Colonic adenocarcinomas harboring NTRK fusion genes: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 cases and review of the literature. The American journal of surgical pathology. 2020;44(2):162-73.

107. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A, et al. ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2017;109(12):djx089.

108. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. JCO precision oncology. 2018;2:1-20.

109. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nature reviews Clinical oncology. 2018;15(12):731-47.

110. Cocco E, Benhamida J, Middha S, Zehir A, Mullaney K, Shia J, et al. Colorectal carcinomas containing hypermethylated MLH1 promoter and wild-type BRAF/KRAS are enriched for targetable kinase fusions. Cancer research. 2019;79(6):1047-53.

111. Chou A, Fraser T, Ahadi M, Fuchs T, Sioson L, Clarkson A, et al. NTRK gene rearrangements are highly enriched in MLH1/PMS2 deficient, BRAF wild-type colorectal carcinomas—a study of 4569 cases. Modern Pathology. 2020;33(5):924-32.