

kročilým onemocněním zařazení anti-EGFR preparátů do 1. linie léčby v kombinaci s chemoterapií většinou efektivnější než antiangiogenní léčba ve stejné kombinaci. KRAS mutace exonu 2 (kodon 12 a 13) se vyskytuje u 35–45 % případů a je nejčastější, dále u 14–20 % případů je detekována KRAS mutace exonu 3 a 4 a NRAS mutace exonů 2, 3, 4. Toto spektrum RAS mutací se jeví jako negativní prediktivní biomarker účinnosti anti-EGFR monoklonálních protilátek (cetuximab, panitumumab). Dále predikují minimální účinnosti anti-EGFR monoklonálních protilátek mutace BRAF V600E, mutace exonu 20 PIK3CA, ztrátu PTEN. Mechanismus primární či sekundární rezistence proti účinnosti anti-EGFR monoklonálních protilátek podmiňují mutace a amplifikace v ERBB2, EGFR, FGFR1, PDGFR či MAP2K1. Nejčastější příčinou selhání účinnosti anti-EGFR monoklonálních protilátek jsou získané (sekundární) mutace – a to mutace extracelulárních domén EGFR, vzájemných anti-EGFR monoklonální protilátek, aktivace alternativních nitrobněčných cest, vznik sekundárních mutací KRAS a NRAS. Mezi sekundární mutace extracelulárních domén EGFR patří nejčastěji mutace S492R, G465R, G465E, V441D, V441G během léčby anti-EGFR monoklonálními protilátkami. Při využití tekutých biopsií je prokázán nárůst RAS mutovaných klonů nádorových během aplikace anti-EGFR monoklonálních protilátek a naopak je pozorován průkaz pokles RAS mutovaných klonů po přerušení aplikace anti-EGFR monoklonálních protilátek. To dává logické opodstatnění pro opětovnou efektivitu anti-EGFR monoklonálních protilátek po jejich předchozím přerušení.

Po selhání kombinované léčby 1. linie s užitím anti-EGFR monoklonálních protilátek je běžné nasazení 2. linie léčby chemoterapie v kombinaci s antiangiogenní léčbou. Po selhání i této 2. linie léčby lze nasadit terapii regorafenibem (studie CORRECT) (3) či studie duálním cytostatikem tipiracil/trifluridinem (studie RECURSE) (4) nebo lze uvažovat o znovunasazení anti-EGFR monoklonálních protilátek v kombinaci s chemoterapií. Toto opětovné znovunasazení se opírá o několik možných strategií (Obr. 1):

1. Rechallenge – znovunasazená léčba je léčba s využitím anti-EGFR monoklonálních

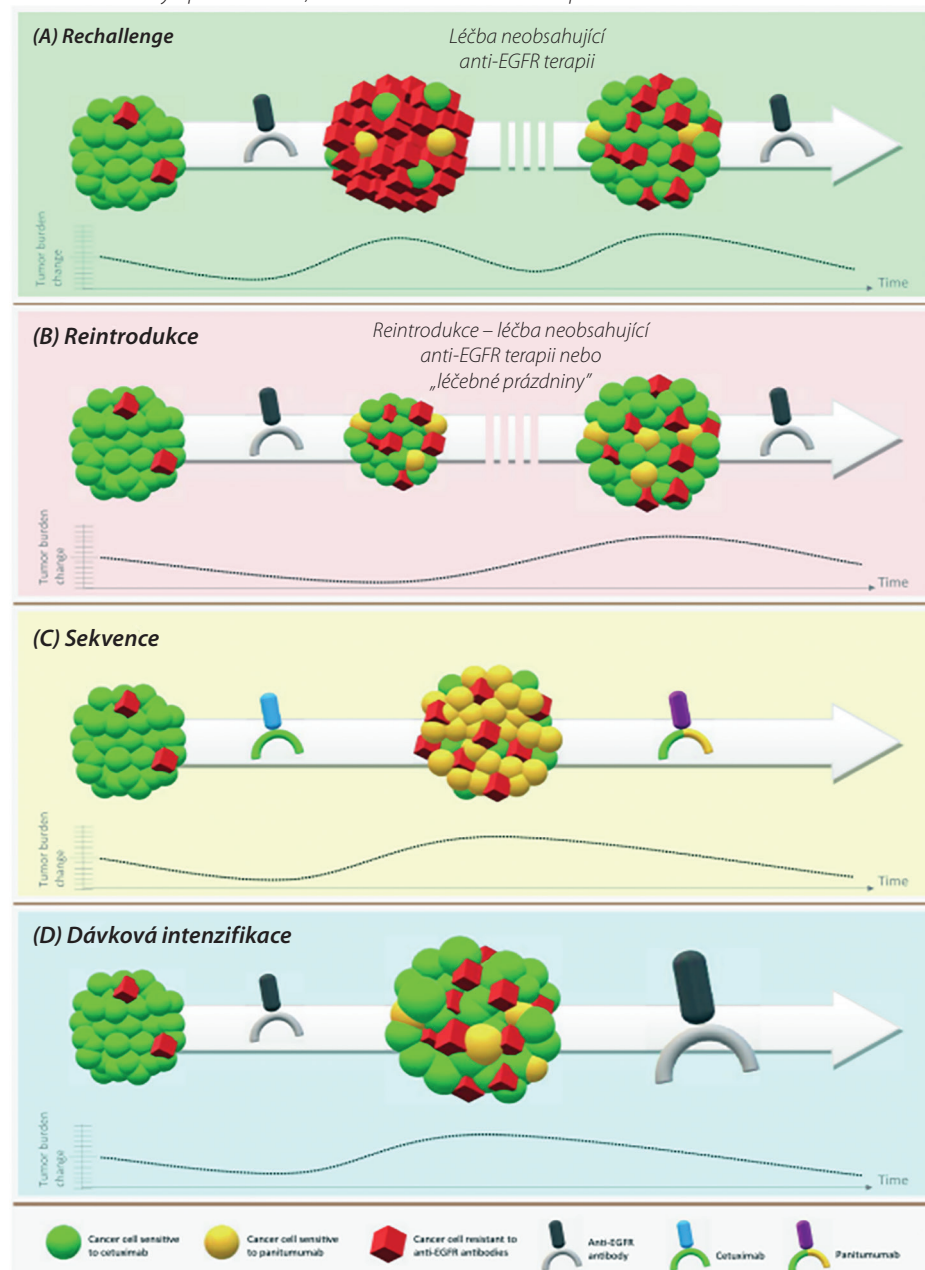
Obr. 1. Principy různých strategií opětovných aplikací anti-EGFR protilátek. Obrázky naznačují hypotetické změny klonů nádorových buněk během různých terapií

(A) Rechallenge – opětovná léčba anti-EGFR protilátkami po předchozí léčbě bez anti-EGFR protilátek – navýšení klonů buněk nádoru senzitivních na anti-EGFR léčbu

(B) Reintrodukce – opětovná léčba anti-EGFR protilátkami po předchozí léčbě bez anti-EGFR protilátek nebo léčebných prázdninách (interval bez léčby), původní anti-EGFR léčba přerušena z jiných důvodů než progresu nemoci

(C) Sekvence – opětovná léčba anti-EGFR protilátkou odlišnou než byla použita anti-EGFR protilátka iniciálně (např. panitumumab po selhání cetuximabu nebo cetuximab po selhání panitumumabu)

(D) Dávková intenzifikace – navýšení dávky identické anti-EGFR protilátky, a to po primární či získané rezistenci choroby oproti iniciální, standardní dávce anti-EGFR protilátce



Převzato z Mauri G, Pizzutilo EG, Amatu A, et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies. Cancer Treatment Reviews. 2019;73:41-53.

protilátek po již předchozím užití anti-EGFR monoklonálních protilátek v předchozí linii léčby, kde byla prokázána senzitivita – tj. bylo dosaženo parciální nebo kompletní léčebné odpovědi nebo déletrvající stabilizace choroby než došlo k progresi a interval

bez aplikování režimu s anti-EGFR monoklonálními protilátkami je delší – ideálně více než 6 měsíců (Obr. 2).

2. Reintrodukce – znovunasazená léčba je léčba s využitím anti-EGFR monoklonálních protilátek po již předchozím užití