

anti-EGFR monoklonálních protilátek v předchozí linii léčby, jejichž aplikace byla ukončena z důvodů jiných, než je progresie choroby, tj. z důvodu limitních nežádoucích účinků či kumulativní toxicity léčby, příp. z důvodu žádosti pacienta.

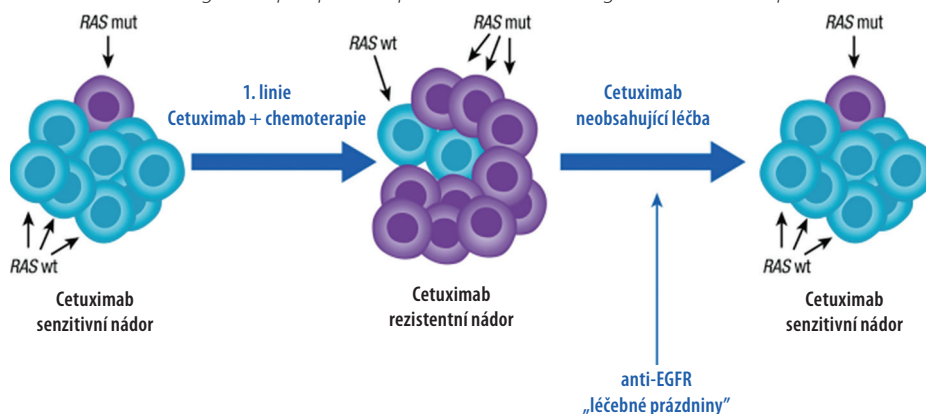
3. Sekvence – je léčba vyšší linie léčby v kombinaci s odlišnou anti-EGFR monoklonální protilátkou než byla anti-EGFR monoklonální protilátka užitá v předchozí linii léčby (např. nově nasazený cetuximab následující po progresi režimu s panitumumabem a obráceně).
4. Dávková intenzifikace – je znovunasazená stejná anti-EGFR monoklonální protilátka, která byla předtím již užitá a došlo k progresi choroby. Nicméně zvýšená a eskalovaná dávka identické anti-EGFR monoklonální protilátky může vést k vyšší saturaci vazebných míst a tím může dojít k překlenutí získané rezistence choroby vůči léčbě anti-EGFR monoklonálními protilátkami.

Další možnou léčbou je strategie trvalé a nepřerušené EGFR blokady. Tato strategie předpokládá, že u RAS wild pokročilých kolorektálních nádorů je efekt anti-EGFR léčby dlouhodobý a progredující choroba jde na vrub získané rezistence vůči chemoterapii 1. linie. Proto je anti-EGFR protilátka aplikována bez změny a nadále a je rotována pouze chemoterapie – místo 1. linie chemoterapie se k ponechané identické anti-EGFR terapii aplikuje 2. linie chemoterapie.

Rechallenge

Prospektivní studie CRICKET z roku 2018 fáze 2 Cremolini et al. (5) reportovala pacienty s pokročilým RAS wild BRAF wild kolorektálním karcinomem, kde došlo k progresi na předchozí paliativní linii chemoterapie s cetuximabem. Podmínkou zařazení byl interval cetuximab-free minimálně 6 měsíců. Celkem bylo hodnoceno 28 pacientů – 9 žen a 19 mužů – s mediánem věku 69 let. Nesmělo se předtím jednat o primární progresi a rezistenci na cetuximab. Pacientům byla aplikována terapie kombinovaná – cetuximab 500 mg/m² 1× za 2 týdny + irinotecan 180 mg/m² 1× za 2 týdny. Chemoterapii vyšší linie na bázi irinotecanu s opětovně aplikovaným cetuximabem byla dosažena parciální léčebná odpověď u 6 pa-

Obr. 2. Model biologického předpokladu pro efektivitu rechallenge léčbu anti-EGFR protilátkami



Převzato: Goldberg RM, et al. Optimising the use cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2018;3:e000353. doi: 10/1136/esmoopen-2018-000353

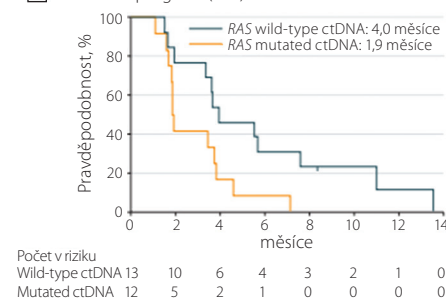
cientů (RR 21,4%) a počet stabilizací choroby (SD) u 9 pacientů – tj. 32,1%, celkový klinický benefit (DCR) byl potvrzen u 15 pacientů, tj. DCR dosáhl 53,5%. Medián přežití bez progresie (PFS) dosahoval 3,4 měsíců, nicméně zajímavým, ale logickým výsledkem byl retrospektivně reportovaný výsledek přežití bez progresie (PFS) dle provedené vstupní tekuté biopsie. Pakliže ctDNA potvrdila trvalý status RAS wild, dosáhl medián PFS 4,0 měsíců, kdežto v případech RAS mutovaný status z výsledku ctDNA byl medián PFS jen 1,9 měsíců. Medián celkového přežití (OS) byl reportován 9,8 měsíců. U pacientů s remisi a stabilizací nemoci byl medián trvání klinického benefitu (DCR) 9,9 týdnů (Obr. 3).

Dřívější, také prospektivní klinická studie fáze 2 Santoni et al. (6) měla identický design – tj. po progresi na 1. linii chemoterapie s cetuximabem následovala v případech vstupně KRAS kodon 12 a 13 a s minimálním cetuximab-free intervalem 6 měsíců chemoterapie vyšší linie na bázi irinotecanu s opět aplikovaným cetuximabem. V této studii byl reportován počet léčebných odpovědí (RR) 53,8% a počet stabilizací choroby (SD) 35,9%, tj. celkový klinický benefit (DCR) vysokých 89,7%!

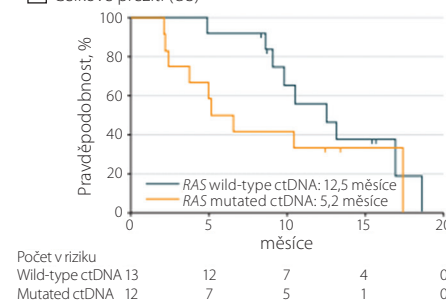
Další 3 prospektivní studie asijských autorů dokládaly podobné výsledky. Klinická studie fáze 2 Tsuij et al. z roku 2018 (7) zařazovala pacienty s KRAS wild pokročilým kolorektálním nádorem po selhání 1. paliativní linie léčby s panitumumabem do následné léčby s chemoterapií 2. linie s pokračujícím panitumumabem – bylo dosaženo 8,3% léčebných odpovědí (RR) a 41,7% stabilizací choroby (SD), tj. celkový klinický benefit (DCR) dosáhl 50,0%!

Obr. 3. Kaplan-Meier křivka přežití bez progresie (PFS) a celkového přežití (OS) v závislosti na zjištěném RAS a BRAF statusu v cirkulující nádorové DNA (ctDNA)

A) Přežití bez progresie (PPS)



B) Celkové přežití (OS)



A) Hazard ratio, 0,44 (95% CI, 0,18–0,98; P= 0,03). B) Hazard ratio, 0,58 (95% CI, 0,22–1,52; P= 0,24).

Převzato: Cremolini C, Rossini D, Dall'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial. JAMA Oncol. 2018;343-350

Podobně v klinické studii fáze 2 Osawa et al. (8) u pacientů s pokročilým RAS wild kolorektálním karcinomem po selhání chemoterapie na bázi cetuximabu a s následně cetuximab-free intervalem minimálně 4 měsíce bylo dosaženo po aplikaci chemoterapie vyšší linie se znovunasazeným cetuximabem na bázi irinotecanu s opětovně aplikovaným cetuximabem dosáhla podobného výsledku. Počet léčebných odpovědí (RR) byl 15,6% a počet stabilizací choro-