

by (SD) 40,6%, celkový klinický benefit (DCR) pak 56,2% a medián celkového přežití (OS) 8,7 měsíců. Z retrospektivních reportů lze uvést klinickou studii fáze 2 Siena et al. (9) – u RAS wild a BRAF wild pacientů s progresí na léčbě na bázi panitumumabu s následně aplikovanou vyšší linií chemoterapií se znovunasazeným panitumumabem autoři reportovali medián celkového přežití, který dosáhl 14,2 měsíců. Další retrospektivní práce Tanioka et al. (10) u pacientů s KRAS wild pokročilou chorobou dosáhla chemoterapie s cetuximabem po předchozí léčbě s cetuximabem uváděla počet léčebných odpovědí (RR) 21,4% a počet stabilizací choroby (SD) 50,0% a tedy celkový klinický benefit (DCR) 71,4%!

Prvá data o účinnosti kombinace checkpoint inhibitorů s antiEGFR léčbou a chemoterapií prezentují klinické studie fáze 2. Klinická studie AVETUX (11) aplikovala kombinaci chemoterapie FOLFOX, cetuximabu a avelumabu u pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem RAS/BRAF wild a nezávisle na statusu MSI a s léčebnou odpovědí (ORR) 79,5%. Na podkladě těchto výsledků probíhá intenzifikace režimu v rámci klinické studie AVETRIC (12) opět u pokročilých RAS/BRAF wild kolorektálních nádorů – tripletní režim FOLFIRINOX, cetuximab a avelumab; výsledky zatím prezentovány nebyly. Kombinaci rechallenge cetuximabu a anti-PD-1 léčby – avelumab – prezentovala klinická studie fáze 2 CAVE autorů Martinelli a kol. (13), která byla prezentována na ESMO 2020. Koncept rechallenge byl obvyklý – během 1. linie léčby aplikací anti-EGFR protilátek dochází k u anti-EGFR senzitivní choroby k likvidaci EGFR senzitivních (tj. RAS wild) nádorových klonů a teprve přerůstáním primárně EGFR rezistentních klonů (tj. RAS mutované) dochází v odstupu k progresi nádoru. Následně aplikovaná 2. linie paliativní léčby proti anti-EGFR rezistentní nemoci je reprezentována rotací chemoterapie a většinou kombinační antiangiogenní léčbou. Zde po dočasné regresi dochází většinou k opětné progresi, ale tato vede většinou k opětnému nárůstu poměru RAS wild, tj. anti-EGFR senzitivních klonů. Tím se naplní předpoklad opětné anti-EGFR senzitivní nemoci, a proto lze předpokládat opětnou efektivitu anti-EGFR léčby. Dalším možným mechanismem efektivy cetuxima-

bu je protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita (ADCC). Avelumab byl aplikován v dávce 10 mg/kg 1× za 2 týdny a cetuximab v 1. dávce 400 mg/m² a dále 250 mg/m² 1× týdně. Z 83 pacientů bylo 77 pacientů hodnotitelných, 56% pacientů bylo předléčeno 2 liniemi a 44% pacientů 3 a více liniemi léčby, v 94% byl zastoupen levý tračník a rektum a jen v 6% pravý tračník. Medián věku zařazených pacientů byl 63 let, 49% pacientů bylo předléčeno cetuximabem a 51% panitumumabem. V rámci vyšetření MSS statusu bylo MSI-high potvrzeno jen u 4% pacientů, MSS u 41% pacientů a v 25% byl MSS status neznámý. Zajímavé byly výsledky hodnocení tekuté biopsie – ctDNA, které byly vyšetřeny u 56 pacientů z 77 hodnotitelných (78%). Status RAS/BRAF wild byl potvrzen u 73% z nich, nově RAS a/nebo BRAF mutovaný status byl zjištěn u 27% z nich. Primárním cílem studie bylo stanovení celkového přežití – medián celkového přežití dosáhl 13,1 měsíců (90% CI 8,1–18,0), sekundárním cílem studie bylo stanovení přežití bez progresu (PFS) – medián PFS byl 3,6 měsíců (95% CI 3,2–4,1). Dalšími sekundárními cíli byly počty léčebných odpovědí. Parciální léčebná odpověď byla dosažena u 7% pacientů, stabilizace choroby dosáhlo dalších 57% pacientů a léčebný klinický benefit (DCR) tudíž dosáhl 65%! Logicky zlepšené výsledky dosáhli pacienti s opětně potvrzeným RAS/BRAF wild statusem při vyšetření ctDNA. U této skupiny pacientů bylo dosaženo léčebné odpovědi u 9% z nich a stabilizace nemoci pak u 64% z nich a léčebný klinický benefit (DCR) pak úctyhodných 73%! U skupiny pacientů s ctDNA RAS/BRAF wild statusem dosáhl medián PFS 4,3 měsíců a medián OS 16,6 měsíců, kdežto u skupiny ctDNA RAS/BRAF mutované dosahoval medián PFS jen 3,0 měsíců a medián OS jen 11,5 měsíců.

Reintrodukce

V případě reintrodukce je anti-EGFR léčba aplikována po jejím předchozím přerušení z jiných důvodů než z důvodu progresu. V retrospektivní studii Pietrantonio et al. z roku 2013 (14) byli pacienti po ukončení chemoterapie s cetuximabem 1. linie s mediánem anti-EGFR-free intervalem 13,0 měsíců znovu léčeni chemoterapií s rotovanou terapií anti-EGFR – panitumumabem. Bylo dosaženo 30,0% počtu

léčebných odpovědí (RR) a 37,0% stabilizací choroby (SD), celkový klinický benefit (DCR) dosáhl 67,0%. Zajímavou byla klinická studie fáze 2 COIN-B (15), kde byli pacienti s pokročilým kolorektálním karcinomem KRAS wild randomizováni do 2 ramen paliativní léčby – v 1. rameni intermitentní chemoterapie FOLFOX a intermitentní aplikace cetuximabu, v 2. rameni intermitentní chemoterapie FOLFOX a kontinuální aplikace cetuximabu. V případě progresu došlo k reintrodukci v 1. rameni chemoterapie FOLFOX a cetuximabu, v 2. rameni reintrodukce chemoterapie (cetuximab byl aplikován kontinuálně). V ramenu s kontinuální aplikací cetuximabu bylo dosaženo lepších výsledků – delšího PFS, delšího OS. Poměr zastoupení kontroly choroby ve 24. týdnu byl zlepšen v ramenu s kontinuálním cetuximabem oproti ramenu s jeho intermitentním podáváním – 32% vs. 22% (ačkoli výsledky nedosáhly statisticky signifikantních rozdílů). Menší retrospektivní práce Kaechle et al. (16) u 5 pacientů s reintrodukci cetuximabu při současné rotaci chemoterapie reportovala u 3 z nich klinický léčebný benefit (DCR, 1× PR a 2× SD), u 2 pacientů došlo k další progresi.

Sekvence

V rámci sekvencí existuje několik sdělení o rotaci anti-EGFR preparátů – a to při progresi 1. linie chemoterapie s cetuximabem následovala monoterapie panitumumabem. V první prospektivní studii Metges et al. (17) případů KRAS wild pokročilých kolorektálních karcinomů bylo prokázáno po rotaci z předchozího cetuximabu na panitumumab 22% léčebných odpovědí (RR) a 9% stabilizací choroby (tj. klinický benefit – DCR – 31%), resp. 45% stabilizací nemoci (tj. klinický benefit – DCR – 45%) (Wadlow et al.). Podobně jsou k dispozici 2 retrospektivní sdělení. Marino et al. (18) u KRAS wild pokročilých chorob reportoval u 21 hodnotitelných pacientů po rotaci z cetuximabu (17 pacientů ukončení pro progresi, 4 pacienti pro infuzní reakci) na panitumumab 4% léčebných odpovědí, 20% stabilizací nemoci, tj. celkově 24% léčebného klinického benefitu (DCR). Podobně Kiss et al. (19) uváděl retrospektivní data – u 26 hodnotitelných pacientů s KRAS wild pokročilými kolorektálními karcinomy po progresi na bázi cetuximabu a rotaci na panitumumab 11,5% léčebných