

odpovědí (RR), 26,9 % stabilizací choroby, tj. 38,4 % léčebného klinického benefitu (DCR).

Dávková intenzifikace

Zajímavou ideou překonání rezistence k cetuximabu eskalaci jeho dávky reportoval v prospektivní studii Fora et al. (20). Jedná se o jedinou dostupnou práci, kde prvotně byli pacienti pacientů s pokročilými kolorektálními nádory KRAS wild léčeni cetuximabem a irinotecanem a při první progresi byl eskalován cetuximab až na dávku 500 mg/m²/týden s ponechanou dávkou irinotecanu. Toxicita specifická pro cetuximab byla dle autorů překvapivě nízká i po eskalaci a bylo dosaženo překonáním rezistence 5 % parciálních remisí (RR) a 55 % stabilizací nemoci (SD), tj. 60 % klinického léčebného benefitu (DCR).

Strategie trvalé EGFR blokady

Klinická studie Feng et al. (21) randomizovala pacienty s progresí na 1. linii léčby – chemoterapie + cetuximab – v poměru 1 : 1 do ramene A – pokračující aplikace cetuximabu + rotace chemoterapie (rotace původní chemoterapie FOLFOX6 na režim FOLFIRI nebo rotace původní chemoterapie FOLFIRI na režim FOLFOX6) a do ramene B – rotace chemoterapie v monoterapii (rotace původní chemoterapie FOLFOX6 na režim FOLFIRI nebo rotace původní chemoterapie FOLFIRI na režim FOLFOX6). Rozdíl v přežití bez progresu (PFS) byl signifikantně zlepšen v ramenu s pokračujícím cetuximabem (6,3 měsíců vs. 4,5 měsíců – $P < 0,05$), signifikantně bylo i celkové přežití v ramenu A (17,3 měsíců vs. 14,0 měsíců – $P < 0,05$), vyšší byl i počet léčebných odpovědí v ramenu A (18,6 % vs. 9,4 %). V menší klinické studii Ciardiello et al. (22) – CAPRI-GOIM – byli pacienti RAS/BRAF/PIK3CA wild po progresi na 1. linii léčby FOLFIRI + cetuximab randomizováni do ramene A s 2. linií léčby režimu FOLFOX + pokračující cetuximab a do ramene B se samotnou chemoterapií FOLFOX. Rozdíl v přežití bez progresu (PFS) byl signifikantně zlepšen v ramenu s pokračujícím cetuximabem (6,9 měsíců vs. 5,3 měsíců – $P < 0,05$), trendu zlepšení dosáhlo celkové přežití v ramenu A (23,7 měsíců vs. 19,8 měsíců), významně vyšší byl počet léčebných odpovědí v ramenu A (29,4 % vs. 9,4 %). Menší jednoramennou

studii je práce Vladimirova et al. (23), kde pacienti s progresí na 1. linii léčby FOLFOX + cetuximab byli následně léčeni režimem FOLFIRI + cetuximab. Reportovány byly výsledky přežití bez progresu (PFS) – 6,5 měsíců a počet léčebných odpovědí – 20,0 %.

Probíhající klinická hodnocení

V rámci probíhajících klinických studií s aktivním enrolmentem je vhodné zmínit klinické hodnocení fáze 2 VELO (24). Jedná se o pacienty s pokročilým RAS wild kolorektálním karcinomem, kteří v rámci první linie léčby dosáhli na kombinaci chemoterapie a anti-EGFR léčby parciální či kompletní remise, následně byli léčeni 2. linií a před 3. linií měli odstup od anti-EGFR léčby více než 4 měsíce. Pacienti jsou randomizováni do 2 ramen – 1. rameno kombinace panitumumab + trifluridin/tipiracil, 2. rameno – monoterapie trifluridin/tipiracil. Primárním cílem je přežití bez známek progresu (PFS), sekundárními cíli pak celkové přežití (OS) a počet léčebných odpovědí (ORR). Výsledky zatím nebyly prezentovány. Klinická studie PULSE (32) zase zařazuje pacienty s předchozí progresí na léčbě s panitumumabem do rechallenge léčby panitumumabem s trifluridin/tipiracilem nebo regorafenibem či do kontrolního ramene s trifluridin/tipiracilem nebo regorafenibem samotným. Benefit v prodloužení celkového přežití ze zařazení salvage panitumumabu je odhadnut autory na 6,1 až 10 měsíců; nábor do studie aktuálně probíhá. Klinická studie CHRONOS (26) zařazovala pacienty ve 3. linii léčby s pokročilým RAS wild kolorektálním nádorem, kteří v 1. linii léčby s anti-EGFR preparáty dosáhli parciální či kompletní léčebné odpovědi; primárním cílem je počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli pak přežití bez známek progresu (ORR) a celkové přežití (OS). Byly reportovány výsledky léčebných odpovědí trvajících 4 měsíce a déle – 30 % a léčebného benefitu s trváním 4 a více měsíců – 59 %, medián PFS dosahoval 16 týdnů. Další klinickou studií s probíhajícím enrolmentem je klinické hodnocení FIRE 4 (27); jedná se o studii se zařazováním pacientů s předchozí 1. linií léčby kombinace FOLFIRI a cetuximab s dosaženou parciální či kompletní léčebnou odpovědí a jejím trváním více než 6 měsíců a následně v 2. linii byli léčeni kom-

binací FOLFOX a bevacizumab. Tito pacienti jsou randomizováni do 2 ramen – 1. rameno kombinace cetuximab a irinotecan, 2. rameno – standardní léčba 3. linie. Primárním cílem je přežití bez známek progresu (PFS), sekundárními cíli pak celkové přežití (OS) a počet léčebných odpovědí (ORR) a výzkum biomarkerů. Klinická studie A-REPEAT (28) zařazuje pacienty s RAS wild pokročilým kolorektálním karcinomem k léčbě 3. paliativní linii cetuximabem s chemoterapií irinotecanem nebo FOLFOX nebo FOLFIRI. Pacienti musí být předlčení chemoterapií s anti-EGFR léčbou 1. linií a s dosaženou parciální či kompletní léčebnou odpovědí, následně 2. linií léčby, ale anti-EGFR poslední aplikace musí být nad 2 měsíce. Primárním cílem je počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli pak přežití bez známek progresu (PFS), celkové přežití (OS). Autoři předpokládají zveřejnění výsledků studie v prosinci 2024. Klinická studie NCT03524820 (29) zařazuje pacienty s RAS wild pokročilým kolorektálním karcinomem, předlčené 1. linií léčby s antiEGFR protilátkou a s dosažením parciální či kompletní léčebné odpovědi v 1. linii antiEGFR léčby, dále s následnou 2. linií léčby a odstupem mezi poslední anti-EGFR léčbou a 1. aplikací léčby v rámci studie nad 3 měsíce. V rámci studie je aplikován cetuximab v monoterapii. Primárním cílem je počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli analýza biomarkerů z tekuté biopsie. Klinická studie NCT03087071 (30) zařazuje pacienty předlčené pro pokročilý RAS wild kolorektální karcinom léčbou na bázi cetuximabu a s dosaženou parciální či kompletní léčebnou odpovědí a trváním PFS nad 4 měsíce a při progresi během 2. linie je tekutou biopsií potvrzeno trvání genotypu RAS wild, BRAF wild v ctDNA a současně je v ctDNA negativní ECD mutace EGFR. Primárním cílem je počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli jsou přežití bez známek progresu (PFS) a celkové přežití (OS). Do klinické studie fáze 2 REGAIN (31) byli zařazeni pacienti s pokročilým RAS wild kolorektálním karcinomem, kteří během 1. paliativní linie léčby FOLFIRI + cetuximab dosáhli parciální nebo kompletní remise a v 2. linii byli léčeni režimem FOLFOX + cetuximab, poslední cetuximab byl aplikován nad 6 týdnů před zařazením do studie. Pacienti byli léčeni kombinací