

nám výsledky z preklinických studií ukazují, že monoterapie anti-HER2 preparáty v případě mCRC je spojena s malým efektem, zatímco benefit je pozorován v případě kombinace anti-HER2 preparátů (22).

HERCALES-A trial

Jednou z prvních studií hodnotících benefit anti-HER2 terapie u pacientů s mCRC byla italská studie fáze II, HERACLES-A, hodnotící efektivitu duální anti-HER2 blokády trasuzumabem a lapatinibem u značně předléčených pacientů (medián linií 5 a 74 % pacientů mělo > 4 linie léčby pro mCRC) s HER2 amplifikací. Autoři hodnotili 914 pacientů s mCRC, kdy HER2 amplifikace byla prokázána u 48 (5 %) z nich a do studie bylo zařazeno 27 pacientů. Pacienti byli léčeni nasycovací dávkou 4 mg trastuzumabu s následnou aplikací 2 mg trastuzumabu v týdenních intervalech a současně užívali 1 000 mg lapatinibu kontinuálně do progresu, resp. nepřijatelné toxicity. Míra ORR byla 30 % a jeden (4 %) pacient dosáhl kompletní remise při mediánu sledování 94 týdnů. Navíc 12 (44 %) pacientů mělo stabilizaci onemocnění s výslednou kontrolou onemocnění u 74 % zařazených pacientů. Medián PFS byl 21 týdnů a 9 (33 %) pacientů nemělo progresi ani po 6 měsících. Z nežádoucích účinků byly nejčastěji reportovány průjem (78 %), vyrážka (44 %) a únava (33 %) (23). Byly reportovány již i výsledky dlouhodobého sledování (6,7 let), které potvrdily benefit této terapie, kdy pacienti měli mPFS 4,7 měsíce a mOS 10 měsíců. Autoři navíc prokázali významný výskyt metastáz v CNS v této populaci pacientů (6–19 %) pacientů (24).

HERCALES-B trial

HERACLES-B, je další italskou studií fáze II, ve které investigátoři hodnotili efektivitu duální anti-HER2 terapie (pertuzumab a T-DM1). I v této studii se jednalo o velmi předléčenou populaci mCRC pacientů, 48 % pacientů bylo léčeno > 4 liniemi léčby. V této studii pacienti obdrželi standardní nasycovací dávku 840 mg pertuzumabu s následnou udržovací dávkou 420 mg pertuzumabu. T-DM1 byly podávány v dávce 3,6 mg/kg. Kombinovaná terapie byla podávána v intervalu à 3 týdny. V rámci studie bylo hodnoceno 31 pacientů s ORR 9,7 %, což

ale nesplnilo předdefinovaný cíl ORR > 30 %. Nicméně 21 (67,7 %) z 31 pacientů dosáhlo stabilizaci a mPFS byl i přes nízké ORR zajímavých 4,1 měsíce, a proto komentář autorů studie vyzněl ve prospěch této kombinace jako další možnosti terapie (25).

MyPathway trial

MyPathway trial je basket trial fáze II, který hodnotil efektivitu trastuzumabu a pertuzumabu v populaci chemorefrakterního mCRC (medián předchozích linií byl 4). Do studie bylo zařazeno 57 pacientů a primárním cílem byl ORR. Studie splnila primární cíl, když ORR byl 32 % (byla pozorována 1 (2 %) kompletní odpověď). Medián PFS byl 2,9 měsíce v celkové populaci. Tato studie současně prokázala různou odpověď na anti-HER2 terapii v závislosti od Ras statusu. ORR byl 40 % u pacientů s wtRas nádory a pouze 8 % v případě přítomnosti mtRas. Obdobně, wtRas populace měla delší mPFS ve srovnání s mtRas (5,3 vs. 1,4 měsíce). V rámci této exploratorní analýzy byl prokázán i delší mOS ve wtRas populaci (14 vs. 8,5 měsíce). I v této studii byla toxicita anti-HER2 terapie obdobná, jak bylo pozorováno dříve (průjem, vyrážka, únava) (26).

TAPUR trial

TAPUR trial je basket trial fáze II, který hodnotil podobně jako MyPathway trial efektivitu kombinace trastuzumab a pertuzumab u chemorefrakterního mCRC (> 80 % pacientů mělo > 3 linií přechodů terapie), nicméně kromě pacientů s HER2 amplifikací (n = 28), byl hodnocen efekt této kombinace i v populaci s HER2 mutacemi (n = 10). V populaci mCRC s HER2 amplifikací byla potvrzena efektivita kombinace, ORR byl 25 % a kontrola onemocnění u 52 % pacientů; mPFS byl 17,2 týdnů, mOS byl 60 týdnů. Tyto slibné výsledky ale nebyly potvrzeny v populaci mCRC pacientů s HER2 mutacemi (ORR 0 % a kontrola onemocnění 10 %). I zde se potvrdil negativní prediktivní význam současně přítomného mtRas statusu na efekt duální anti-HER2 terapie (27).

TRIUMPH trial

TRIUMPH trial studie fáze II, je třetí studii po MyPathway a TAPUR, která testovala efektivitu kombinace trastuzumab a pertuzumab

u pacientů s chemorefrakterním mCRC. Studie zahrnovala 30 pacientů. Odlišná od předchozích studií byla skutečnost, že do studie byli zařazováni pacienti s prokázanou HER2 amplifikací v nádoru a/nebo s prokázanou HER2 amplifikací v ctDNA. Studie prokázala vysokou míru konkordance HER2 amplifikace mezi tkání a ctDNA (83 %). Studie potvrdila výsledky předchozích studií, ORR byl 30 % v případě HER2 amplifikace v nádoru a 28 % v případě amplifikace HER2 v ctDNA. Velmi podobně, mezi HER2 amplifikací v nádoru vs. ctDNA, byly i výsledky mPFS (4,0 vs. 3,1 měsíce) a mOS (10,1 vs. 8,8 měsíce). Současně i tato studie potvrdila negativní prediktivní vliv současně přítomného mtRas statusu na efektivitu anti-HER2 terapie. Studie je navíc důkazem možného využití tzv. liquid biopsy při zvažování anti-HER2 terapie, zejména v případě nedostupnosti tkáně (28).

MOUNTAINEER trial

MOUNTAINEER trial, studie fáze II, hodnotila efektivitu tucatinibu v kombinaci s trastuzumabem. Do studie bylo zařazeno celkem 117 pacientů. Vzhledem ke známému negativnímu prediktivnímu vlivu mtRas statusu byli do studie zařazováni pouze pacienti s wtRas statutem. Medián předchozích linií pro mCRC byl 3. Tucatinib byl podáván dávkou 300 mg 2× denně a trastuzumab v nasycovací dávce 8 mg/kg, s následnou udržovací dávkou 6 mg/kg à 3 týdny do progresu, resp. nepřijatelné toxicity. Výsledky této kombinace jsou velmi povzbudivé, kdy ORR byl 38,1 % a 3 (4 %) pacienti dosáhli kompletní odpovědi. Kontrola onemocnění byla 71 %. Délka trvání odpovědi byla 12,4 měsíce. Medián PFS byl 7,0 měsíce a mOS byl 24,1 měsíce. Navíc, 12měsíční PFS rate byl 34,2 % a 12měsíční OS rate byl 51,3 %. I v této studii hlavní toxicitou byla kombinace průjmů, vyrážky a únavy. Vzhledem k těmto velmi povzbudivým výsledkům tato kombinace obdržela FDA registraci pro pacienty s HER2+, wtRas mCRC (29).

DESTINY-CRC 01 a 02 trial

Trastuzumab deruxtecan, konjugát protilátky a léčiva (inhibitoru topoizomerázy I), je v posledních letech vedle imunoterapie další velmi úspěšnou onkologickou molekulou, která vede až k nečekaně dob-