

Možnosti a opodstatněnost znovunasazení anti-EGFR léčby u předléčených RAS wild pokročilých kolorektálních karcinomů

Zdeněk Linke

Onkologická klinika, FN Motol, Praha

Selhání anti-EGFR léčby u pokročilých RAS wild kolorektálních karcinomů v iniciálních liniích léčby nemusí zdaleka znamenat její trvalou a definitivní neefektivitu. Možností je znovunasazení anti-EGFR léčby po předchozí progresi (rechallenge). Další možností opětne inicializace antiEGFR léčby je v případě po předchozím přerušení z jiných důvodů, než je progres (reintrodukce). Nebo se může uplatnit sekvence, tj. rotace mezi dvěma různými anti-EGFR blokátory. A poslední možností opětne aplikace anti EGFR léčby je snaha o překonání rezistence anti-EGFR léčby navýšením její dávky (eskalace) nebo možnost kontinuální EGFR blokády. Jsou k dispozici klinická data, která dokazují, že zejména po přerušení primární anti-EGFR léčby a následné odlišné léčbě opravdu dochází ke znovunabytí senzitivity vůči této antiEGFR terapii. A to změnou zastoupení EGFR pozitivních RAS wild nádorových buněk. K tomu dochází během jiné, vmezežené terapie, která je bázi efektu odlišného, než je EGFR blokáda. Předpokladem efektu znovunasazené anti-EGFR léčby je však její efektivita během její předchozí, tj. primární aplikace.

Klíčová slova: pokročilý RAS wild kolorektální karcinom, cetuximab, panitumumab, rechallenge, reintrodukce, sekvence, dávková intenzifikace, strategie trvalé EGFR blokády.

Options and rationale for reinstituting anti-EGFR therapy in pretreated RAS wild-type advanced colorectal carcinomas

Failure of anti-EGFR therapy in advanced RAS wild-type colorectal carcinoma at the initial lines of treatment may not necessarily mean its permanent and definitive inefficacy. One option is retreatment with anti-EGFR based therapies after previous progression (i. e., rechallenge). Another option is to reinitiate anti-EGFR treatment after previous discontinuation for a reason other than progression (i. e., reintroduction). Alternatively, sequential treatment can be used, i. e., switching between various anti-EGFR agents. A last option is to reinstitute anti-EGFR treatment in an effort to overcome the resistance of anti-EGFR therapy by dose escalation or continuous EGFR blockade. There are clinical data demonstrating that, particularly after discontinuation of primary anti-EGFR treatment and subsequent different treatment, restoration of sensitivity to the anti-EGFR therapy does occur. This is done by a change in the proportion of EGFR-positive, RAS wild-type tumour cells. This occurs during another, intercalated therapy, which is the basis of an effect different from EGFR blockade. However, for the reinstituted anti-EGFR therapy to be effective, efficacy during its previous, i. e., primary, administration is a prerequisite.

Key words: advanced RAS wild-type colorectal carcinoma, cetuximab, panitumumab, rechallenge, reintroduction, sequence, dose intensification, strategy of continuous EGFR blockade.

Úvod

Metastatický kolorektální karcinom je chorobou, u které se průměrné přežití z posledních 20 let více než zdvojnásobilo na cca 30 měsíců, nicméně až na naprosté výjimky

zůstává chorobou trvale nevyléčitelnou. Mezinárodní organizace European Society for Medical Oncology (ESMO) a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) doporučují v prvních liniích paliativní léčby

kombinace chemoterapeutických režimů FOLFOX, FOLFIRI či FOLFOXIRI s biologickými cílenými preparáty. Z již dříve prezentovaných klinických studií FIRE (1) a PEAK (2) se jeví u pacientů s RAS nemutovaným po-

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 protilátky, 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

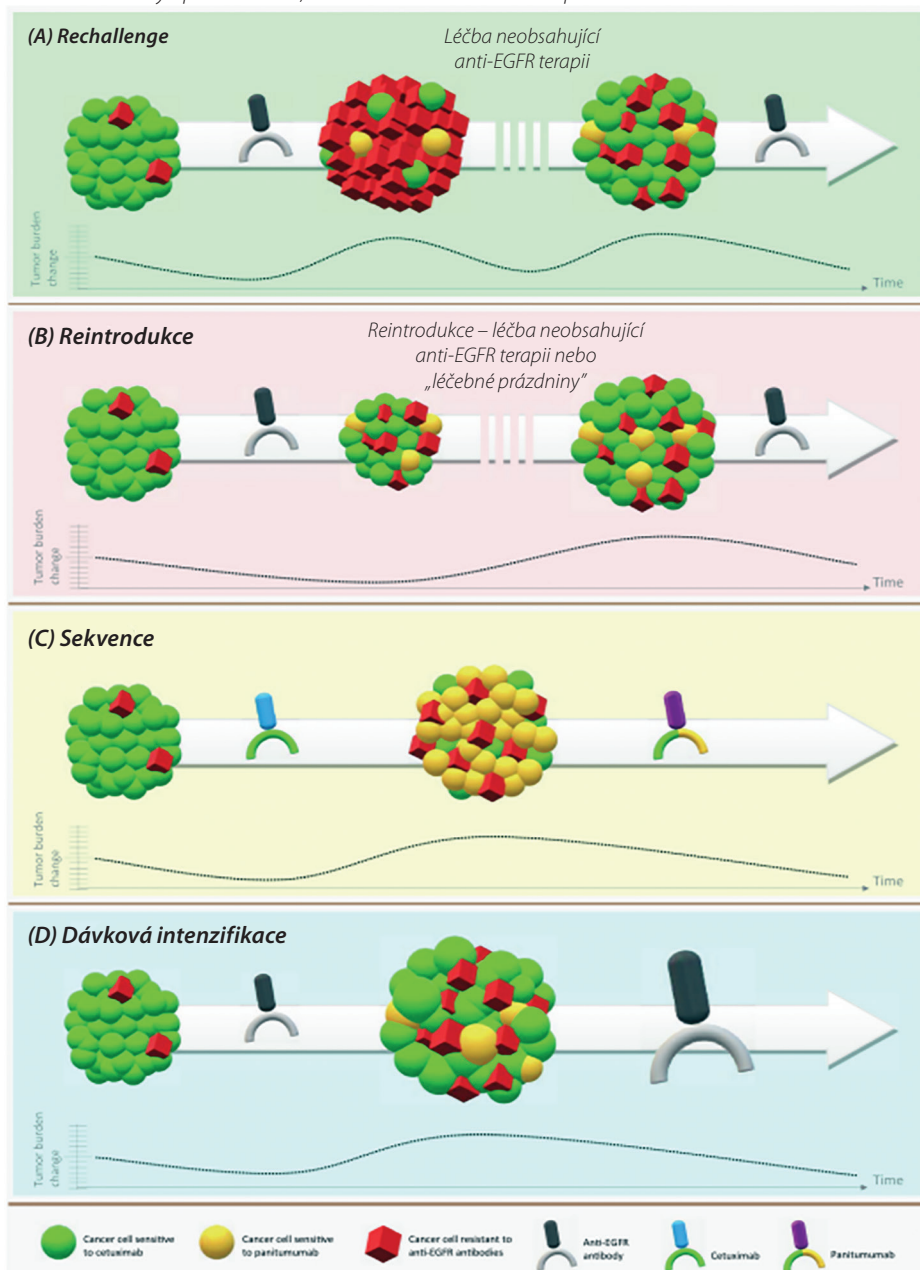
Obr. 1. Principy různých strategií opětovných aplikací anti-EGFR protilátek. Obrázky naznačují hypotetické změny klonů nádorových buněk během různých terapií

(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

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.

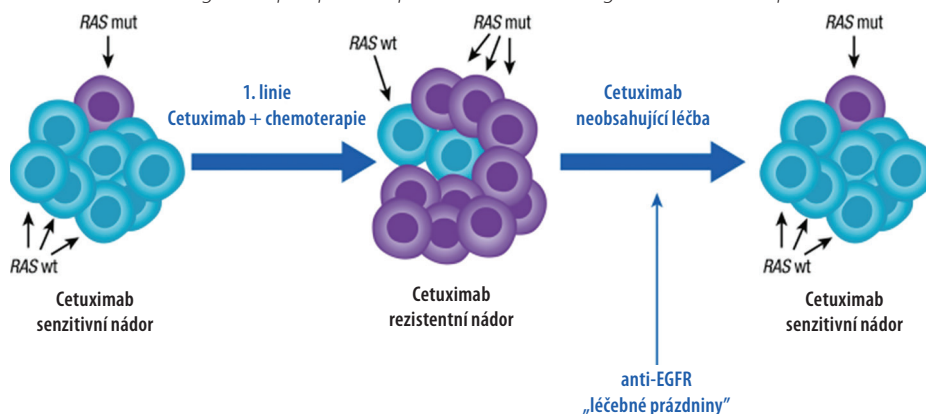
3. Sekvence – je léčba vyšší linie léčby v kombinaci s odlišnou anti-EGFR monoklonální protilátkou než byla anti-EGFR monoklonální protilátka užitá v předchozí linii léčby (např. nově nasazený cetuximab následující po progresi režimu s panitumumabem a obráceně).
4. Dávková intenzifikace – je znovunasazená 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 nepřerušované 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. Chemoterapií 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

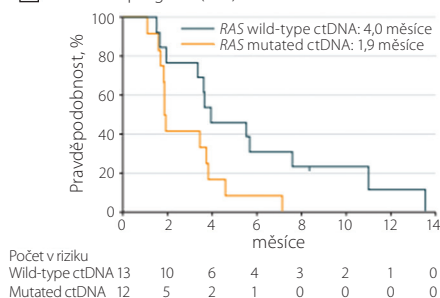
cientů (RR 21,4 %) a počet stabilizací choroby (SD) u 9 pacientů – tj. 32,1 %, celkový klinický benefit (DCR) byl potvrzen u 15 pacientů, tj. DCR dosáhl 53,5 %. Medián přežití bez progresie (PFS) dosahoval 3,4 měsíců, nicméně zajímavým, ale logickým výsledkem byl retrospektivně reportovaný výsledek přežití 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 %!

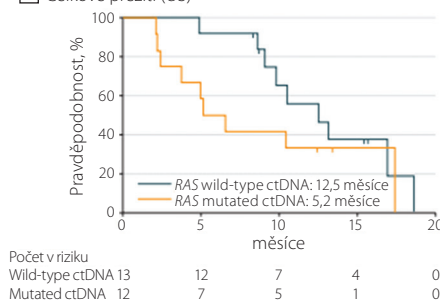
Další 3 prospektivní studie asijských autorů dokládaly podobné výsledky. Klinická studie fáze 2 Tsuij et al. z roku 2018 (7) zařazovala pacienty s KRAS wild pokročilým kolorektálním nádorem po selhání 1. paliativní linie léčby s panitumumabem do následné léčby s chemoterapií 2. linie s pokračujícím panitumumabem – 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-

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

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

irinotecan + cetuximab. Primárním cílem byl počet léčebných odpovědí (ORR), sekundárními cíli byly přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS), klinický léčebný benefit (DCR), trvání léčebné odpovědi (DOR). Ačkoli byl enrolment dokončen, výsledky klinického hodnocení autoři nezveřejnili.

Závěr

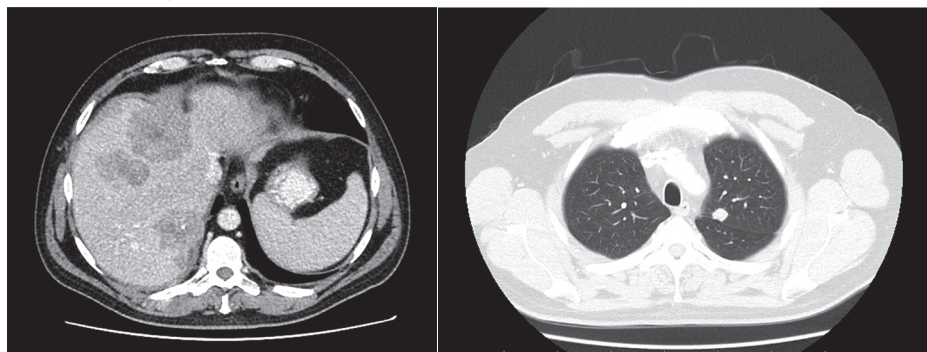
Předkládaná klinická data dokládají efektivitu znovunasazené anti-EGFR léčby, a to zejména v případech, kdy je před její opětovnou aplikací podávána terapie na jiné bázi – samotná chemoterapie a/nebo antiangiogenní léčba (rechallenge, reintrodukce). Výsledky takové léčby jsou mnohdy lepší než efekt standardních 3. linií – regorafenibem či trifluridin/tipiracilem. Opětná aplikace anti-EGFR léčby musí být posuzována vždy individuálně i s přihlédnutím k preferenci pacienta. Taková léčba není pochopitelně automaticky hrazená plátcí péče. Je nutné provést žádost o její úhradu cestou revizních lékařů jednotlivých zdravotních pojišťoven a v běžné klinické praxi až po selhání regulérní 3. linie léčby regorafenibem či trifluridin/tipiracilem. Ostatní možnosti opakované terapie anti-EGFR léčby (sekvence, eskalace, metoda trvalé EGFR blokady) jsou podepřeny mnohem menším objemem klinických dat.

Kazuistika

Pacient mužského pohlaví, ročník 1970, byl původně léčen mimo FN Motol. Z interních chorob před diagnózou malignity měl pacient diagnostikován diabetes mellitus 1. typu na inzulinoterapii, jiné interní choroby, úrazy či operace v anamnéze neměl. V listopadu 2014 měl po opakovaných enteroragiích potvrzen lokálně pokročilý adenokarcinom rekta ve výšce 7–12 cm od linea dentata – cT3 cN1 M0.

Proto byla indikována neoadjuvantní chemoradioterapie od prosince 2014 do ledna 2015, a to v dávce 45 Gy v 25 frakcích na oblast malé pánve s konkomitantní aplikací kapecitabinu. Následně byl na chirurgické klinice velké pražské nemocnice koncem února 2015 radikálně operován a byl po neoadjuvantní léčbě potvrzen nadále pokročilejší nález – yT3 yN1 M0, dále byl vyšetřen mutační status RAS – konfirmace RAS wild. Pooperačně absolvoval na onkologickém oddělení velké pražské nemocnice adjuvantní chemoterapie,

Obr. 4. Vstupní vyšetření – CT nálezy z července 2020 – před nasazením rechallenge terapie cetuximabem



a to 10 cyklů chemoterapie deGramont FUFA od května do září 2015.

Poté byl pacient dispenzarizován a bohužel po 9 měsících, v květnu 2016, byl potvrzen 1. relaps choroby, a to oligometastatické onemocnění, 2 jaterní metastázy. Proto pacient absolvoval od července 2016 do ledna 2017 12 cyklů konverzní léčby FOLFOX + panitumumab a poté další 4 cykly léčby panitumumabem v monoterapii od února do března 2017 s docílením významné partiální regrese. Následně podstoupil v dubnu 2017 resekci – jaterní metastasektomii bez komplikací a byla indikována adjuvantní léčba kapecitabinem.

Takto pacient absolvoval 5 cyklů adjuvantní léčby kapecitabinem od května do srpna 2017 a přímo během této léčby byl v srpnu 2017 potvrzen 2. relaps, a to na játra omezená metastatická choroba, další 4 jaterní metastatická ložiska. Proto byla provedena v září 2017 mnohonásobná jaterní resekce a resekce bránice. Výkon byl mikroskopicky neradikální – R1, byl komplikován pooperačním recidivujícím abscesem v jizvě. Proto a pro absenci dat byl pooperačně pacient dispenzarizován. K další očekávané progresi došlo v květnu 2018, kdy byly potvrzeny další mnohočetné jaterní a nové i plicní metastázy. Operativa již indikována nebyla a od května 2018 do ledna 2019 byla pacientovi aplikována paliativní kombinovaná léčba – 16 cyklů FOLFIRI + bevacizumab bez progresu a pro limitní průjmy poté pokračující maintenance therapy od ledna do dubna 2019 bevacizumab v monoterapii.

K progresi však došlo přímo během aplikace maintenance bevacizumabem v dubnu 2019, a proto byla indikována a aplikována opětovně kombinovaná léčba od dubna 2019 do října 2019 FOLFIRI + aflibercept se stabilizací nálezů v červenci 2019 a další následnou progresí v říjnu 2019. Tehdy během této léčby

byla potvrzena další progresu, a to nové jaterní metastázy.

Proto byla aplikována od listopadu 2019 do února 2020 léčba regorafenibem, kdy poté byla v únoru 2020 potvrzena po 3 cyklech primární progresu, nové jaterní, plicní i uzlinové metastázy. Následně byl pacient referován na Onkologickou kliniku FN Motol a byl zařazen a léčen v rámci klinické studie pro významně předléčené pacienty s pokročilým kolorektálním karcinomem. Od března do července 2020 byl v rámci klinické studie léčen kombinací trifluridin/tipiracilem a monoklonální protilátkou GM102 (murlentamab), tj. humanizovanou monoklonální protilátkou anti-AMHRII (antiMülleriánský receptor II) – zvyšující účinnost efektorových buněk zprostředkované buněčnou cytotoxicitou (ADCC) a na protilátkách závislou buněčnou fagocytózou (ADCP). Po prvních 2 cyklech byla potvrzena v dubnu 2020 stabilizace choroby (SD), ale po dalších 2 cyklech v červenci 2020, tj. celkově po 4 cyklech progresu choroby (PD) s potvrzením nových jaterních ložisek.

Tímto byla kauzální léčba v červenci 2020 kompletně vyčerpána, naproti tomu mladý pacient byl nadále ve výborné kondici (WHO 0) s normálními laboratorními parametry a jeho významnou preferencí pokračování léčby (Obr. 4).

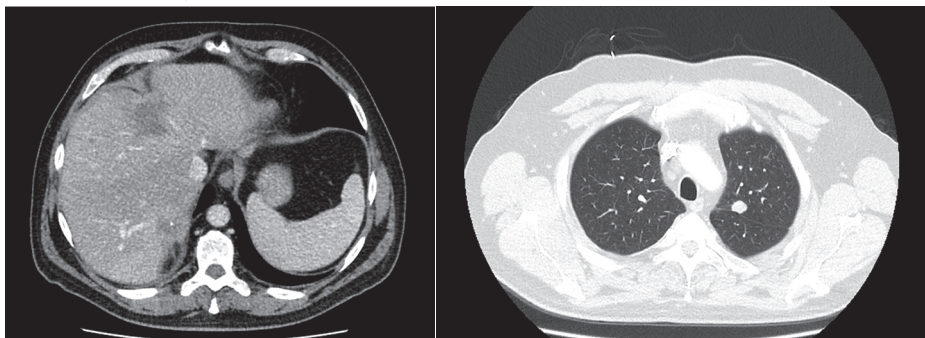
Proto byla zrychlenou formou schválena revizním lékařem zdravotní pojišťovny pacienta rechallenge léčba (paragraf 16 zákona č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění) a tento začal být léčen od poloviny července 2020 1. cyklem kombinované léčby cetuximabem a irinotecanem bi-weekly. Vstupně byly potvrzeny mnohočetné a masivní postižení metastatickou chorobou v oblasti jater, plic a nitrobršních a mediastinálních lymfatických uzlin, předléčebně onkologic-

ké markery byly – CEA 232,04 – µg/l, CA19-9 532,5 kU/l, dávkování léčiv bylo cetuximab 500 mg/m² + irinotecan 180 mg/m² a pro předchozí neutropenie grade 4 byla zvolena primární profylaxe neutropenie, a to aplikací G-CSF. Prvé zhodnocení efektu léčby proběhlo po 2,5 měsících od jejího započetí – po 6 cyklech cetuximabu + irinotecanu na počátku října 2020. Dle CT vyšetření byla potvrzena stabilizace plicních a uzlinových metastáz, ale jednoznačná početní a velikostní regrese jatrních metastáz, tomu odpovídal pokles onkologických markerů – CEA 9,41 µg/ml, CA19-9 38,7 kU/l; vývoj choroby zhodnocen jako parciální remise (PR) dle RECIST 1.1 (Obr. 5).

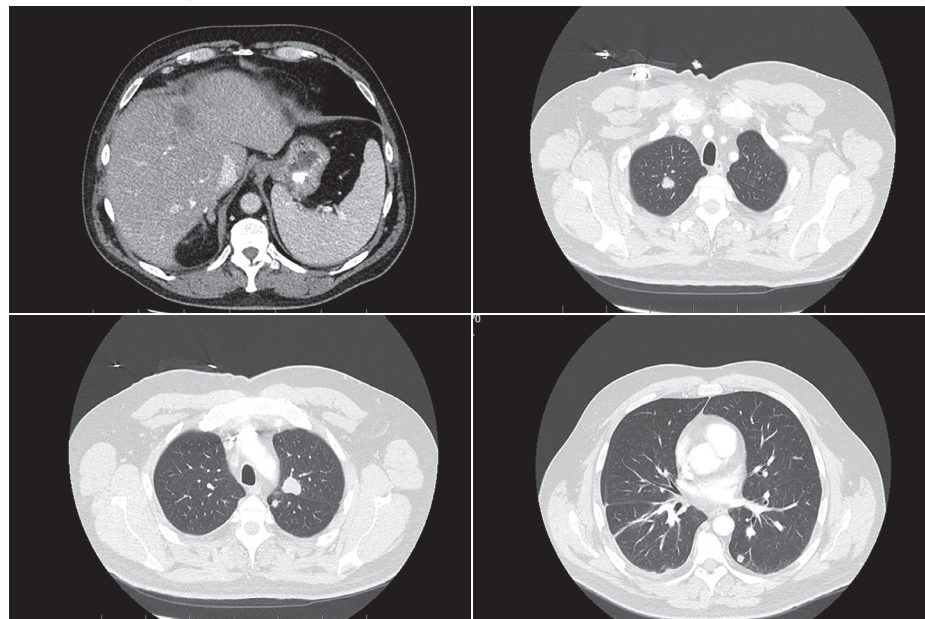
Pacient v nastavené léčbě pokračoval a po 13. cyklech cetuximabu a irinotecanu proběhlo na konci ledna 2021 další zhodnocení, dle CT vyšetření byla popsána minimální velikostní progresie, ne početní progresie plicních meta, stabilizace jatrních metastáz, onkologické markery CEA 22,61 µg/l, CA19-9 144,8 kU/l a léčebná odpověď byla zhodnocena jako trvání parciální remise (PR). Terapie byla pacientem nadále tolerována velmi dobře, bez známek hematotoxicity, jen průjem a kožní vyrážky dosahovaly 1. stupně toxicity. Poté opět bylo provedeno přešetření po 19. cyklech léčby cetuximab + irinotecan na konci dubna 2021. Dle CT vyšetření byla naopak popsána minimální velikostní regrese plicních metastáz a stabilizace jatrních metastáz, početně stabilní, markery bez nárůstu – CEA 17,80 µg/l, CA19-9 57,1 kU/l a léčebná odpověď byla zhodnocena jako nadále trvání parciální remise (PR) i po 9 měsících. Po 13 měsících a 25 cyklech této salvage léčby byla na konci července 2021 dle CT vyšetření potvrzena progresie choroby (PD) – došlo k jednoznačné a výrazné velikostní, ne početní, progresi plicních metastáz při trvání stabilizace jatrních metastáz (Obr. 6).

Progresi choroby odpovídal nárůst onkologických markerů – CEA 95,60 µg/l, CA19-9 170,9 kU/l. Nádorová tkáň byla vyšetřena na potencionální molekulární prediktory cílené terapie – MSI-high status nepotvrzen, tj. MSS, PD-L1 negativní, HER2 negativní a ani další ukazatele v rámci NGS nebyly přínosné z hlediska potencionálních možností target therapy. Na výslovné přání pacienta a dobré labora-

Obr. 5. Kontrolní vyšetření – CT nález z října 2020, dosaženo parciální remise



Obr. 6. Kontrolní vyšetření – CT nález z července 2021, po 13 měsících konstatována progresie choroby



torní výsledky a adekvátní biologický stav byla od konce července 2021 aplikována salvage oxaliplatin v monoterapii, ale po 3 cyklech byla její pokračování po limitní periferní neurotoxicitu přerušeno a místo ní byl aplikován od září 2021 salvage kapecitabin. Kontrolní CT vyšetření na počátku listopadu 2021 potvrdilo pokračující progresi velikostní i početní jatrních metastáz, progresi velikostní plicních metastáz, dále byly potvrzeny nové metastázy v mediastinálních uzlinách a v pravé nadledvině. Progresi odpovídal další nárůst onkologických markerů – CEA 192,88 µg/l, CA19-9 211,2 kU/l – a akcelerované horšení výkonnostního stavu pacienta. Dále byla proto u pacienta od listopadu 2021 indikována symptomatická péče v místě bydliště. K očekávanému úmrtí pacienta došlo poté v únoru 2022 v domácím prostředí. Nicméně pakliže se podrobněji zaměříme na data, která dokumentují efektivitu terapie, zejména trvání léčby bez progresie (PFS), dojdeme k velice zajímavým číslům. Přežití

bez progresie (PFS) 1. linie paliativní léčby FOLFOX + panitumumab dosáhlo 14 měsíců, PFS 2. paliativní linie FOLFIRI + bevacizumab 12 měsíců, PFS 3. paliativní linie FOLFIRI + aflibercept 6 měsíců, PFS 4. linie regorafenibem nebyl dosažen – došlo k primární progresi a PFS 5. linie trifluridin/tipiracil + murlentamab byly reportovány v trvání 4 měsíce. Tento postupný pokles délky trvání PFS byl očekáván a jeho postupné zkracování trvání je při postupném navyšujícím se počtu paliativních linií léčby a indukci rezistentnějších nádorových klonů logický. O to více kontrastuje významně prodloužená délka trvání přežití bez progresie (PFS) v 6. linie paliativní léčby, tj. při aplikaci rechallenge terapie cetuximabem a irinotecanem, které dosáhla 13 měsíců a byla docílena jako léčebná odpověď parciální remise (PR). A tato délka trvání PFS 6. linie léčby je identická jako délka PFS vůbec 1. paliativní linie a vyšší než 2., 3., 4. a 5. linie léčby! Toxicita této rechallenge léčby byla mírná a terapii nelimitující – 1. stupeň neutrope-

nie s primární profylaxí G-CSF, kožní toxicita (typická akneformní vyrážka 3. stupně a tato byla příčinou od 18. cyklu léčby k redukci cetuximabu. Jinak ale infusion-related reak-

ce nenastaly, neobjevila se nauzea, průjem, anémie. Tato salvage terapie prodloužila za velmi dobré kvality života pacienta léčebnou periodu o více než rok! A bezesporu byla

důvodem i toho nejdůležitějšího, co pacienta zajímá – a to délky jeho života. A zde k tomuto uvedená rechallenge anti-EGFR léčba bezesporu přispěla!

LITERATURA

1. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1426-1434.
2. Schwartzberg LS, Rivera F, de Valdecilla M, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2240-2255.
3. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2013;381:303-312.
4. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcon A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1909-1919.
5. 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.
6. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol Off Eur Soc Med Oncol.* 2012;23:2313-2318.
7. Tsuji A, Nakamura M, Watanabe T, et al. P-243 Phase II of third-line panitumumab rechallenge in patients with metastatic wild-type KRAS colorectal cancer who achieved a clinical benefit in response to first-line panitumumab plus chemotherapy. *Ann Oncol.* 2018:29.
8. Osawa H, Shinozaki E, Nakamura M, et al. P-481 Phase II study of cetuximab rechallenge in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: E-rechallenge trial. *Ann Oncol.* 2018:29.
9. Siena S, George P, Gerald P, et al. Rechallenge with EGFR inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer: effect of outcomes. *Ann Oncol.* 2017:28.
10. Tanioka H, Asanlo M, Yoshida R, et al. Cetuximab re-treatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study. *Oncol Lett.* 2018;16:3674-3680.
11. Stein A, Binder M, Goekkurt E, et al. Avelumab and cetuximab in combination with FOLFOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (MCR): Final results of the phase II AVETUX trial (AIO-KRK-0216). *Gastrointestinal Cancer Symposium 2020. J Clin Oncol.* 2020;36:15 Suppl.
12. Martinelli E, Ciardiello D, Martini G, et al. Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: Challenges and future perspectives. *Ann Oncol.* 2020;31:30-40.
13. Troiani T, Martinelli E, Ciardiello D, et al. Phase II study of avelumab in combination with cetuximab in pre-treated RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: CAVE (cetuximab-avelumab) Colon. *Gastrointestinal Cancer Symposium 2019. J Clin Oncol.* 2019; 37:4 Suppl.
14. Pietrantonio F, Perrone F, Biondani P, et al. Single agent panitumumab in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients following cetuximab-based regimens: Clinical outcome and biomarkers of efficacy. *Cancer Biol Ther.* 2013;14:1098-1103.
15. Wasan H, Meade AM, Adams R, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:631-639.
16. Kaechele V, von Wichert G, Adler G, et al. Response to re-introduction of cetuximab in 5 patients with advanced, chemotherapy-resistant, colorectal cancer without progressive disease following first-line therapy with cetuximab-containing regimen. *Oncology.* 2008;74:1236-6.
17. Metges J, Raoul J, Achour N, et al. PANERB study: Panitumumab after cetuximab-based regimen failure. *J Clin Oncol.* 2010;28:e14000.
18. Marino A, Calio C, Sponziello F, et al. Panitumumab after progression on cetuximab in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a single institution experience. *Tumori.* 2015;101:524-528.
19. Kiss I, Mlcochova J, Bortliceck Z, et al. Efficacy and toxicity of panitumumab after progression on cetuximab and predictive value of MiR-31-5p in metastatic wild-type KRAS colorectal cancer patients. *Anticancer Res.* 2016;36:4955-4959.
20. Forst AA, McMahon JA, Wilding G, et al. A phase II study of high-dose cetuximab plus irinotecan in colorectal cancer patients with KRAS wild-type tumors who progressed after standard dose of cetuximab plus irinotecan. *Oncology.* 2013;84:210-213.
21. Feng Q, Wei Y, Ren L, et al. Efficacy of continued cetuximab for unresectable metastatic colorectal cancer after disease progression during first-line cetuximab-based chemotherapy: a retrospective cohort study. *Oncotarget.* 2016;7:1380-1396.
22. Ciardiello F, Normanno N, Martinelli E, et al. Cetuximab beyond progression in RAS wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): the CAPRI-GOIM randomized phase II study of FOLFOX versus FOLFOX plus cetuximab. *Ann Oncol.* 2015;26:iv120-121.
23. Vladimirova LY, Abramova NA, Kit OI. Treatment for RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): continuation of anti-EGFR therapy while switching chemotherapy regimen. *ASCO 2016; Abstract 744.*
24. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3506.
25. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227926.
26. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02934529.
27. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03311750.
28. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03524820.
29. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03087071.
30. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316496.
31. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.TPS143.