



adjuvantní léčbou na bázi oxaliplatiny, pokud u nich došlo k progresi onemocnění do 6 měsíců. To mohlo na jednu stranu ovlivnit zhoršení výsledků, protože se obecně jedná o pacienty s velmi nepříznivou prognózou, na druhou stranu protokol klinické studie předchází anti-VEGF léčbu, na rozdíl od studie ML18147, nevyžadoval, pouze umožňoval. A proto byl také zaznamenán vyšší výskyt hypertenze a proteinurie, protože pacienti předléčení bevacizumabem ve studii ML18147 byli již předem léčeni pro hypertenzi, případně vyřazeni ze studie pro refrakterní proteinurii. Analýza účinnosti afliberceptu u podskupiny, která byla bevacizumabem předléčena, sice ukázala numericky větší rozdíl v OS 0,8 měsíce, ale neprokázala statisticky významný prospěch. Na druhou stranu v OS pacientů nepředléčených bevacizumabem byl rozdíl signifikantní – 1,5 měsíce, a to byl ještě znevýhodněn prognosticky značně nepříznivou podskupinou pacientů progredujících během 6 měsíců od skončení adjuvantní chemoterapie FOLFOX/XELOX.

Klinická studie RAISE (17) byla multicentrická, randomizovaná dvojitě zaslepená studie III. fáze, do níž byli zařazeni pacienti s progresí během 6 měsíců od poslední aplikace paliativní chemoterapie 1. linie na bázi fluoropyrimidinu či oxaliplatiny (FOLFOX, XELOX) a bevacizumabu, tedy všichni pacienti byli předléčení bevacizumabem. Také nemohli být zařazeni pacienti pouze po adjuvantní chemoterapii FOLFOX/XELOX a s progresí během ní či časně po jejím skončení. Celkem 1 072 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do ramene s chemoterapií FOLFIRI a ramucirumabem (536 pacientů), nebo do ramene s chemoterapií FOLFIRI a placebem (536). Celkové přežití bylo signifikantně prodlouženo v rameni s chemoterapií a ramucirumabem – 13,3 měsíce vs. rameni s chemoterapií a placebem – 11,7 měsíce (HR: 0,844; p = 0,0219). Toxicita 3.–4. stupně však byla signifikantně vyšší v rameni s ramucirumabem – výskyt neutropenie

38 % vs. 23 % a hypertenze 11 % vs. 3 %, s podobnou četností se vyskytoval průjem (11 vs. 10 %) a únava (12 % vs. 8 %). Pro běžnou praxi je však ramucirumab nepoužitelný, protože byl registrován pouze ve 2. linii léčby platina – rezistentního adenokarcinomu žaludku.

Účinnost anti-EGFR a anti-VEGF léčby ve 2. linii porovnávají studie II. fáze SPIRITT a PRODIGE 18 – ACCORD 22. Klinická studie SPIRITT (18) zařazovala pacienty předléčené terapií 1. linie, jež obsahovala fluoropyrimidin a oxaliplatinu, dle vstupních podmínek studie i bevacizumab a dalším kritériem byl průkaz wt KRAS. 182 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do ramene s chemoterapií FOLFIRI a s panitumumabem, nebo do ramene s chemoterapií FOLFIRI a bevacizumabem. Nebyly prokázány žádné rozdíly v účinku léčby, nesignifikantně lépe vychází v obou parametrech výsledky pro rameno s bevacizumabem. Přežití bez progresu v rameni s panitumumabem dosáhlo 7,7 měsíce a v rameni s bevacizumabem 9,2 měsíce (HR: 1,01; p = 0,97) a celkové přežití dosáhlo v rameni s panitumumabem 18,0 měsíců a v rameni s bevacizumabem 21,4 měsíce (HR: 1,06; p = 0,76). Ovšem ORR dosáhla významně vyšších hodnot v rameni s panitumumabem oproti rameni s bevacizumabem. V rameni s panitumumabem byl proti druhému rameni signifikantně vyšší výskyt kožních změn, průjmu, dehydratace, hypokalemie a hypomagnezemie, naopak v rameni s bevacizumabem byly častější neutropenie a hypertenze. Tato studie tak nepotvrdila logické očekávání, že pokud je pacient s wt KRAS léčen v 1. linii bevacizumabem, pak by měl mít větší prospěch z následující biologické léčby panitumumabem oproti pokračujícímu bevacizumabu. I přes wt KRAS je tedy možné pokračovat v terapii s bevacizumabem i ve 2. linii a anti EGFR terapii si ponechat až pro potenciální 3. linii.