



Do studie PRODIGE 18 – ACCORD 22 (19) byli zařazeni pacienti, kteří měli potvrzenou progresi na 1. linii léčby s fluoropyrimidinem, oxaliplatinou nebo irinotecanem a vždy i bevacizumabem, u nichž byl také prokázán wt KRAS. Pro pacienty předléčené v 1. linii režimem FOLFOX byl ve studii použit režim FOLFIRI a naopak pacientům předléčeným režimem FOLFIRI byl podáván ve studii režim FOLFOX. U pacientů s wt RAS byl k chemoterapii nově nasazen cetuximab a pro pacienty s mKRAS bylo prodlouženo podávání bevacizumabu. I přes předchozí aplikaci bevacizumabu a i přes KRAS wild status byly dosaženy signifikantně lepší výsledky co se týče celkového přežití i přežití bez progresce. Přežití bez známek progresce dosáhlo v rameni s chemoterapií a bevacizumabem 7,3 měsíce, kdežto v rameni s chemoterapií a cetuximabem jen 5,7 měsíce ( $p = 0,0714$ ). Podobně se tento trend odrazil i ve výsledcích celkového přežití (OS) – v rameni s chemoterapií a cetuximabem byl medián celkového přežití 11,4 měsíce, v rameni chemoterapie s pokračujícím bevacizumabem byl medián přežití signifikantně delší – 19,3 měsíce ( $p = 0,0709$ ).

### Léčba 3. a vyšší linie pokročilého kolorektálního karcinomu z pohledu antiangiogenní terapie

Volba léčby ve třetí a dalších liniích závisí na léčbě předchozí. První dvě linie obsahují dublety FOLFOX, FOLFIR, XELOX, XELIRI nebo triplet FOLFOXIRI, které je možné kombinovat s cílenou léčbou. Po vyčerpání standardní chemoterapie máme v současné době pro pacienty s mCRC do 3. linie léčby k dispozici kromě cytostatika trifluridin/tipiracil i perorální multikinázový inhibitor – regorafenib. Klinická studie CORRECT (20) randomizovala pacienty po vyčerpání kauzální systémové léčby v poměru 2 : 1 do ramene s regorafenibem a do ramene s placebem. Přežití bez progresce (PFS) bylo

v rameni s regorafenibem signifikantně vyšší než v rameni s placebem – 1,9 měsíce vs. 1,7 měsíce ( $p < 0,0001$ ) – a s tímto i signifikantně delší přežití v rameni s regorafenibem – 6,4 měsíce vs. 5,0 měsíce. Co je však asi z hlediska zájmu pacienta nejpodstatnější, je to, že trend zlepšeného přežití zůstává ve prospěch regorafenibu v 6. i 12. měsíci léčby. V rameni s regorafenibem přežívá v 6. měsíci léčby 52,2 % pacientů a v rameni s placebem 43,1 % pacientů, ve 12. měsíci léčby 24,1 % pacientů s regorafenibem a 17,0 % pacientů s placebem. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním regorafenibu jsou únava, hand-foot syndrom a průjem. Ve studii CORRECT byla frekvence těchto NÚ stupně 3–4 10 %, 17 % a 7 %. Snížení dávky u regorafenibu z důvodu nežádoucích účinků bylo nutné u 76 % pacientů. Toxicita regorafenibu se objevuje během prvních dvou až tří týdnů a ve stejné době dosahuje také maximální intenzity. Vznikla tak potřeba najít optimální dávkování regorafenibu s cílem udržet protinádorový efekt a zlepšit bezpečnostní profil. Testování postupné eskalace dávky regorafenibu během prvního cyklu bylo předmětem klinické studie II. fáze ReDOS (21). Do studie byli zařazeni pacienti s mCRC s vyčerpanými možnostmi chemoterapie a cílené léčby, včetně inhibitorů EGFR v případě nádorů wt RAS. Do studie bylo randomizováno celkem 120 pacientů. V experimentálním rameni byl regorafenib podáván v prvním cyklu léčby eskalovaně. První týden 80 mg, druhý týden 120 mg a třetí týden 160 mg, následovala týdenní pauza. Od druhého cyklu byla podávána nejvyšší tolerovaná dávka regorafenibu z prvního cyklu. Primárním cílem studie byl podíl pacientů, kteří zahájí třetí cyklus léčby v eskalačním rameni ve srovnání se standardním dávkováním. Sekundární cíle byly již obvyklé: celkové přežití (OS), přežití bez progresce (PFS), doba do progresce (TTP), kumulativní dávka, kvalita života a bezpečnostní profil režimu. Z 54 pacientů zařazených do ramene