

i zvyšuje možnost sekundárních resekcí. Právě tato skupina pacientů (kde je cílem rychlý nástup účinku a cytoredukce) s pravostranným primárním nádorem může být kandidátem pro anti-EGFR terapii (3). Po progresi na 1. linii s anti-EGFR preparáty při celkově dobrém klinickém stavu pacienta je možností pokračování v léčbě chemoterapií s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept) (2).

V případě mutovaného onkogenu Ras a nemutovaného onkogenu Braf, MSS mCRC je jedinou možností kombinace chemoterapie s anti-VEGF preparáty (bevacizumab) bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru. Po progresi na první linii lze pokračovat ve stejném anti-VEGF (bevacizumab) preparátu, nebo lze indikovat jiný preparát ze skupiny anti-VEGF (aflibercept) (2).

A konečně v případě mutovaného onkogenu Braf, MSS mCRC je preferována kombinace dvou, nebo u velmi selektované skupiny pacientů tří cytostatik + anti-VEGF v první linii (2). Po progresi na první linii léčby byla dlouho v podstatě jedinou možností pro tyto pacienty chemoterapie v kombinaci s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept). Po publikování výsledků studie BEACON je nyní standardem pro předlžené BRAF mutované pacienty kombinace encorafenib + cetuximab (4). Samotné anti-EGFR preparáty u této skupiny (mtBraf) pacientů jsou s minimální účinností, resp. bez efektu.

Bez ohledu na mutační stav onkogenu Ras, Braf je po progresi na dvou liniích systémové chemobioterapie možností buď trifluridin/tipiracil, nebo regorafenib ve třetí linii léčby. Účinnost těchto dvou preparátů je podobná, liší se profilem toxicity (2).

Specifickou podskupinou mCRC pacientů jsou pacienti s dMMR/MSI-H onemocněním, kdy v současnosti bez ohledu na Ras, Braf status je indikována v první linii léčby monoterapie pembrolizumabem (5), nebo kombinace ipilimumab + nivolumab v rámci druhé linie léčby (6).

V současnosti je řada pacientů s mCRC i přes progresi na standardní třetí linii léčby v dobrém celkovém stavu a jsou tak kandidáty pro další terapii. Vzhledem k široké dostupnosti molekulárně-genetických vyšetření nelze indikovat terapii naslepo, kde je minimální šance na léčebnou odpověď. Je zcela nezbytné

případnou terapii volit právě na základě znalosti vyšetření prediktivních markerů. Jednou z možností „continuum of care“ pro pacienty s vyčerpanými možnostmi standardní terapie je rechallenge strategie s anti-EGFR preparáty u wtRas, wtBraf pacientů.

Biologické předpoklady k rechallenge anti-EGFR

Standardem terapie pro pacienty s wtRas, wtBraf, MSS mCRC a levostrannou lokalizací primárního tumoru je chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR preparáty. Vstupně zpravidla dochází u nepředlženého onemocnění k významné hloubce odpovědi, která se ale v průběhu pokračující terapie postupně snižuje až dochází k progresi onemocnění. Tento proces je zcela nevyhnutelný vzhledem k mechanismům selektivního tlaku a sekundární rezistence na anti-EGFR preparáty. U každého wtRas pacienta je již vstupně přítomná subklonální rezistentní populace buněk na anti-EGFR terapii, která může rychle expandovat vlivem selektivního tlaku terapie. Druhou možností vzniku rezistence na anti-EGFR preparáty v průběhu terapie jsou de novo mutace buněk původně wtRas populace, které vedou k progresi a selhání terapie (7, 8).

V případě progresi onemocnění na anti-EGFR terapii je indikována změna na chemoterapii v kombinaci s anti-VEGF preparáty, mechanismus účinku kterých je nezávislý na RAS statutu, či přítomných mechanismech sekundární rezistence vůči EGFR-preparátům. Dochází tedy k opětovné odpovědi na léčbu. Navíc, z důvodu vymizení selektivního vlivu anti-EGFR terapie během tzv. „anti-EGFR

prázdnin“ může dojít k znovunastolení senzitivity vůči těmto preparátům (9, 10). Vlivem aplikované terapie dochází neustále ke změně vlastností onemocnění (11). Tyto poznatky lze využít v klinické praxi ve smyslu tzv. rechallenge strategie s anti-EGFR preparáty (Obr. 1).

Rechallenge anti-EGFR

V posledních letech je k dispozici řada prací, které hodnotily význam a postavení rechallenge anti-EGFR preparáty v léčbě pacientů s mCRC. První prospektivní studie byla publikována již v roce 2012 italskými autory, Santini a kol. (12). Ve studii bylo zahrneno 39 pacientů s předlženým wtKras mCRC. Všichni pacienti byli předloženi režimem s cetuximabem a dosáhli odpovědi (CR, PR, nebo SD alespoň po dobu 6 měsíců), následně byli léčeni alespoň jedním režimem bez anti-EGFR preparátu (medián 4 linie). V rámci studie byli následně léčeni rechallenge strategií: irinotecan + cetuximab, nebo FOLFIRI + cetuximab. Studie přinesla pozitivní výsledky, kdy ORR byl 53,8 % (PR 48,7 %, CR 5,1 %). Navíc, 36 % pacientů mělo stabilizaci onemocnění a mPFS byl 6,6 měsíce. Tolerance rechallenge strategie byla dle očekávání a dominovala kožní toxicita. Kriticky lze v současnosti nahlížet na skutečnost, že studie byla heterogenní ve smyslu předlženosti pacientů před rechallenge strategií (medián počtu linií 4, rozsah 3–7). Navíc, vzhledem k již staršímu datu publikace byl hodnocen pouze Kras status, a nebyly k dispozici výsledky prediktivních markerů před rechallenge.

Obr. 1. Biologické předpoklady rechallenge anti-EGFR terapie

