

V roce 2018 byly publikovány výsledky malé studie (28 pacientů) fáze II, CRICKET, která měla striktnější kritéria pro zařazení pacientů a rovněž hodnotila Ras status před rechallenge pomocí tekuté biopsie (13). Všichni pacienti byli vstupně wtRas, wtBraf. V první linii byli léčeni chemoterapií v kombinaci s anti-EGFR preparátem s dosažením alespoň PR po dobu 6 měsíců. Ve druhé linii byla podmínkou předléčenost chemoterapií v kombinaci s anti-VEGF preparáty. Rechallenge strategie byla testována ve 3. linii léčby s minimálním odstupem od posledního podání anti-EGFR terapie alespoň 4 měsíce. DCR byl 54 % a v ITT populaci 6 z 28 pacientů (21 %) dosáhlo PR s mPFS 3,4 měsíce a mOS 9,8 měsíce. Všichni pacienti v době před rechallenge měli vyšetřen aktuální Ras status pomocí tekuté biopsie. Přítomnost Ras mutace byla v době před rechallenge detekována u 12 z 25 (48 %) hodnotitelných pacientů. Výsledky prokázaly, že pouze pacienti, kteří byli ctDNA wtRas, dosáhli PR. Navíc mPFS byl signifikantně delší u pacientů s ctDNA wtRas ve srovnání s pacienty ctDNA mtRas v době zahajování rechallenge (4,0 vs. 1,9 měsíce, HR 0,44, $p = 0,03$). Byl pozorován trend k delšímu mOS v populaci ctDNA wtRas pacientů (12,5 vs. 5,2 měsíce, HR 0,58, $p = 0,24$).

Prediktivní význam tekuté biopsie byl potvrzen i jinými skupinami (14, 15, 16). Recentně byly prezentovány výsledky studie CHRONOS. Jednalo se o jednoramennou studii fáze II, která pomocí tekuté biopsie hodnotila status Ras, Braf a EGFR mutace u pacientů před rechallenge panitumumabem, v rámci této stu-

die, bez chemoterapie. Primárním cílem studie byl ORR. Sekundárními cíli byly PFS, OS, bezpečnost a tolerance tohoto přístupu. Medián předchozích linií byl 3 (rozsah 2–6). V rámci studie, 16 (31 %) pacientů z 52 zařazených mělo alespoň jednu mutaci, která predikovala rezistenci vůči anti-EGFR terapii. Tato skupina pacientů byla ze studie vyloučena. Primární cíl studie byl dosažen, kdy 30 % pacientů dosáhlo PR. DCR byl 63 % a SD trvající déle než 4 měsíce byla pozorována u 82 % pacientů (16).

Dle dostupných dat má rechallenge anti-EGFR preparáty své místo v „continuum of care“ mCRC jednak jako monoterapie (CHRONOS), jednak v kombinaci s chemoterapií (CRICKET).

Další možností, jak zvýšit benefit rechallenge anti-EGFR terapie, je kombinace s imunoterapií. I zde je existuje zdůvodnění tohoto přístupu. Cetuximab, IgG1 monoklonální protilátka, jednak zlepšuje NK buňkami mediovanou ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity), jednak opsonizací nádoru usnadňuje rozpoznávání dendritickým buňkám a zvyšuje expresi MHC třídy II (17). Tato strategie byla testována v rámci studie CAVE, kde bylo 77 pacientů s refraktním mCRC léčeno rechallenge strategií: cetuximab + avelumab (18). Vstupní kritéria studie byla velmi podobná jako u studie CRICKET. Studie dosáhla primárního cíle, kdy mOS byl 11,6 měsíce, mPFS byl 3,6 měsíce. Ve studii byla pozorována 1 CR (1,8 %), 5 PR (6 %) a 44 SD (57 %). Zajímavé je, že v studii pouze 3 pacienti byli MSI-H a benefit kombinace cetuximab + avelumab byl prokázán bez

ohledu na MMR status, což nepřímo potvrzuje imunomodulační vlastnosti cetuximabu. V rámci studie 67 pacientů mělo k dispozici vzorky vhodné k vyšetření Ras, Braf mutace pomocí tekuté biopsie, kde 48 pacientů mělo ctDNA wtRas, wtBraf status. V této selektované populaci byl benefit rechallenge ještě větší, kdy mOS byl 17,3 měsíce vs. 10,4 měsíce (HR 0,49, $p = 0,02$) u pacientů s ctDNA wtRas. Rovněž byl v populaci ctDNA wtRas delší mPFS (4,1 měsíce vs. 3,0 měsíce, HR 0,42, $p = 0,004$). Tolerance kombinace byla přijatelná, kdy nejčastější toxicitou G3 byla kožní toxicita (14 %) a průjem (4 %).

Vzhledem k slibným výsledkům studie CAVE probíhá v současnosti studie fáze II, CAVE 2, kde bude kombinace cetuximab + avelumab testována vůči cetuximabu v monoterapii. Studie má v plánu zařadit 173 pacientů s randomizací 2:1 ve prospěch kombinace. Primárním cílem je OS. Sekundárními cíli jsou ORR, PFS, bezpečnost. V rámci CAVE 2 všichni pacienti před vstupem do studie budou mít vyšetření Ras, Braf statusu pomocí tekuté biopsie (19). Přehled dalších studií se strategií rechallenge anti-EGFR je uveden v tabulce 1.

Rechallenge strategie je validní metoda, které u selektované skupiny pacientů (ctDNA wtRas) může vést k prodloužení přežití. Stanovení aktuálního statusu onkogenu Ras, Braf pomocí ctDNA je nepodkročitelné minimum k zabránění podávání inefektivní strategie. Zdá se, že samotný parametr uplynulé doby od podání poslední anti-EGFR terapie je nedostatečným ukazatelem

Tab. 1. Přehled studií s rechallenge anti-EGFR strategií

Studie	Fáze	Počet pacientů	Linie	Režim rechallenge	RR (%)	mPFS (m)	mOS (m)
Santini (12)	2	39	$\geq 2^1$	FOLFIRI + cetuximab	53,8	6,6	NR
				irinotecan + cetuximab			
CRICKET (13)		28			21,4	3,4	9,8
CRICKET (ctDNA wtRas)	2	13	3	irinotecan + cetuximab	31	4	12,5
CRICKET (ctDNA mtRas)		12			0	1,9	5,2
Sunakawa (14)		16			0	3,1	8,9
Sunakawa (ctDNA wtRas)	2	10	$\geq 3^2$	irinotecan + anti-EGFR	0	4,7	16
Sunakawa (ctDNA mtRas)		6			0	2,3	3,8
JACCRO CC-08 (15)	2	34	3	irinotecan + cetuximab	2,9	2,4	8,1
CHRONOS (16)	2	27	3 ³	panitumumab	30	3,68	12,65
CAVE (18)		77			7,8	3,6	11,6
CAVE (ctDNA wtRas)	2	48	3	cetuximab + avelumab	8,5	4,1	17,3
CAVE (ctDNA mtRas)		19			5,1	3	10,4
E-rechallenge (22)		33			15,6	2,9	8,7
E-rechallenge (ctDNA wtRas)	2	6	NR	irinotecan + cetuximab	50	7	NR

¹28 % pacientů 2. linie; 46 % pacientů 3. linie; 26 % pacientů 4. linie; ²87,5 % pacientů 3. linie; 12,5 % pacientů 4. linie; ³medián 3 linie (rozsah 2–6)