

potenciální senzitivity na rechallenge strategii i přes známé teoretické předpoklady biologického poločasů rozpadu mtRas klonů během anti-EGFR prázdnin (10). Byly publikovány výsledky retrospektivní analýzy 86 pacientů s refrakterním mCRC, kteří byli v rámci svého onemocnění v minulosti léčeni režimem s anti-EGFR preparáty. V rámci rechallenge anti-EGFR byl ORR 19,8%, mPFS 3,8 měsíce, mOS 10,2 měsíce. Vyšší ORR byl pozorován u pacientů s anti-EGFR free intervalem > 15 měsíců a u pacientů, kteří před rechallenge obdrželi alespoň 2 linie předchozí léčby. Nicméně autoři prokázali, že delší doba od posledního podání cetuximabu, nevedla k delšímu PFS, či OS (20). Tato data byla potvrzena v recentní publikaci italských autorů, kteří v poolované analýze studií CAVE a VELO hodnotili přítomnost ctDNA wtRas/Braf ve vztahu k době, která

uplynula od posledního podání anti-EGFR preparátu (21). Vstupně před rechallenge mělo 97 pacientů z 129 ctDNA wtRas/Braf status a 32 pacientů z 129 ctDNA mtRas/Braf status. Medián doby bez anti-EGFR terapie byl 10,6 měsíce ve skupině s mutací vs. 13,0 měsíce ve skupině bez mutace v rámci vstupního vyšetření před rechallenge ($p = 0,169$). Při analýze proporce pacientů, kteří ne/měli přítomnost mutace před rechallenge, nebyl v období 4 až 18 měsíců od poslední aplikace anti-EGFR terapie nalezen rozdíl. Nicméně 38 z 44 pacientů, kteří měli interval bez anti-EGFR terapie delší než 18 měsíců, mělo vstupně před rechallenge ctDNA wtRas/Braf. I tato studie je důkazem, že samotná delší doba od ukončení předchozí anti-EGFR terapie nemusí nezbytně znamenat restituci wtRas/Braf statutu a tekutá biopsie zůstává nepodkročitelným minimem.

Závěr

Přežívání pacientů s mCRC se prodlužuje díky konceptu „continuum of care“, kdy správně zvolená léčebná strategie od časných k pozdním liniím léčby může vést k dlouhodobé stabilizaci onemocnění, která je spojena s prodlužováním mediánu celkového přežití. Rechallenge anti-EGFR preparáty jsou významným prvkem v rámci „continuum of care“. Tato strategie je možná z důvodu prohlubování našich poznatků o biologii nádorového onemocnění, jeho vývoji v průběhu času, i vlivem aplikované terapie, s možností stanovení prediktivních markerů pomocí tekuté biopsie, která identifikuje podskupinu pacientů, kteří mohou mít významný benefit z rechallenge i v pozdních liniích léčby mCRC. Podaný přehled studií je toho důkazem.

LITERATURA

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-254. doi: 10.3322/caac.21772. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36856579.
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36307056.
3. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1713-1729. doi: 10.1093/annonc/mdx175. PMID: 28407110; PMCID: PMC6246616.
4. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309.
5. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
6. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1052-1060. doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.008. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35764271.
7. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med.* 2015;21(7):795-801. doi: 10.1038/nm.3870. Epub 2015 Jun 1. Erratum in: *Nat Med.* 2015 Jul;21(7):doi:10.1038/nm0715-827b. Erratum in: *Nat Med.* 2015;21(7):827. PMID: 26030179; PMCID: PMC4868598.
8. Parseghian CM, Sun R, Woods M, et al. Resistance Mechanisms to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer Vary by Regimen and Line of Therapy. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):460-471. doi: 10.1200/JCO.22.01423. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36351210; PMCID: PMC9870238.
9. Vidal J, Muinelo L, Dalmases A, et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1325-1332. doi: 10.1093/annonc/mdx125. PMID: 28419195; PMCID: PMC5834035.
10. Parseghian CM, Loree JM, Morris VK, et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR re-challenge. *Ann Oncol.* 2019;30(2):243-249. doi: 10.1093/annonc/mdy509. PMID: 30462160; PMCID: PMC6657008.
11. Morelli MP, Overman MJ, Dasari A, et al. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Ann Oncol.* 2015;26(4):731-736. doi: 10.1093/annonc/mdv005. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25628445; PMCID: PMC4374387.
12. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol.* 2012;23(9):2313-2318. doi: 10.1093/annonc/mdr623. Epub 2012 Mar 5. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017;28(11):2906. PMID: 22396447.
13. Cremolini C, Rossini D, Dell'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.* 2019;5(3):343-350. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5080. PMID: 30476968; PMCID: PMC6439839.
14. Sunakawa Y, Nakamura M, Ishizaki M, et al. RAS Mutations in Circulating Tumor DNA and Clinical Outcomes of Rechallenge Treatment With Anti-EGFR Antibodies in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:898-911. doi: 10.1200/PO.20.00109. PMID: 35050760.
15. Masuishi T, Tsuji A, Kotaka M, et al. Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08. *Br J Cancer.* 2020;123(10):1490-1495. doi: 10.1038/s41416-020-01042-w. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32863385; PMCID: PMC7652864.
16. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med.* 2022;28(8):1612-1618. doi: 10.1038/s41591-022-01886-0. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35915157; PMCID: PMC9386661.
17. Ferris RL, Lenz HJ, Trotta AM, et al. Rationale for combination of therapeutic antibodies targeting tumor cells and immune checkpoint receptors: Harnessing innate and adaptive immunity through IgG1 isotype immune effector stimulation. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:48-60. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.11.008. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29223828; PMCID: PMC7505164.
18. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(10):1529-1535. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2915. PMID: 34382998; PMCID: PMC8531995.
19. Napolitano S, Martini G, Ciardiello D, et al. CAVE-2 (Cetuximab-Avelumab) mCRC: A Phase II Randomized Clinical Study of the Combination of Avelumab Plus Cetuximab as a Rechallenge Strategy in Pre-Treated RAS/BRAF Wild-Type mCRC Patients. *Front Oncol.* 2022;12:940523. doi: 10.3389/fonc.2022.940523. PMID: 35832541; PMCID: PMC9272566.
20. Rossini D, Germani MM, Pagani F, et al. Retreatment With Anti-EGFR Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Multi-institutional Analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2020;19(3):191-199.e6. doi: 10.1016/j.clcc.2020.03.009. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32466976.
21. Ciardiello D, Napolitano S, Famiglietti V, et al. Pretreatment Plasma Circulating Tumor DNA RAS/BRAF Mutational Status in Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients Who Are Candidates for Anti-EGFR Rechallenge Therapy: A Pooled Analysis of the CAVE and VELO Clinical Trials. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2117. doi: 10.3390/cancers15072117. PMID: 37046778; PMCID: PMC10093522.
22. Sawa H, Shinozaki E, Nakamura M, et al. Phase II study of cetuximab rechallenge in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: E-rechallenge trial. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl 8):viii161. doi: 10.1093/annonc/mdy281.029.