

Trifluridin-tipiracil + bevacizumab v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu – od studie SUNLIGHT k běžné klinické praxi

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled dat s ohledem na kombinaci trifluridin-tipiracil + bevacizumab v rámci 3. linie léčby metastatického onemocnění. Jsou prezentovány hlavní výsledky registrační studie SUNLIGHT, aktuální metaanalýzy a podskupinové analýzy studie SUNLIGHT. Současně jsou diskutována i data z reálné klinické praxe, včetně výsledků vlastního souboru pacientů léčených touto kombinací.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, trifluridin-tipiracil, bevacizumab, SUNLIGHT, reálná klinická praxe.

Trifluridine-tipiracil + bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer – from the SUNLIGHT trial to routine clinical practice

The aim of this article is to provide an overview of the data with regard to the combination trifluridine-tipiracil + bevacizumab in the third line treatment of metastatic disease. The main results of the SUNLIGHT registration study, the current meta-analysis and a subgroup analysis of the SUNLIGHT study are presented. At the same time, data from real-world clinical practice are discussed, including results from our own cohort of patients treated with this combination.

Key words: metastatic colorectal cancer, trifluridine-tipiracil, bevacizumab, SUNLIGHT, real-world evidence.

Úvod

Kolorektální karcinom je celosvětově třetím nejčastěji diagnostikovaným nádorem a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění (1). Díky pokrokům v řadě oblastí onkologie – ve screeningu, diagnostice a molekulární biologii se znalostí prediktivních, prognostických markerů, cílené léčby a multidisciplinárnímu přístupu, je patrný trend k poklesu mortality tohoto onemocnění. Nicméně 15–30 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění (mCRC) a 20–50 % pacientů se vstupně lokalizovaným onemocněním do metastatického stadia dospěje.

V současnosti je dle guidelines v léčbě pacientů s mCRC využíván koncept tzv. conti-

nuum of care, kde by pacient v průběhu svého onemocnění měl být léčen postupně několika liniemi systémové terapie, případně se zařazením lokálních, lokoregionálních metod (chirurgické, metody intervenční radiologie) a dle odpovědi na terapii lze do algoritmu zařadit u části pacientů i tzv. terapeutické prázdniny (2). Cílem principu „continuum of care“ je maximalizovat benefit onkologické terapie při současném udržení co nejlepší kvality života pacientů.

Pokroky v molekulární biologii a genetice nádorových onemocnění vedou i v případě mCRC k rozpadu zdánlivě homogenní diagnózy na menší podjednotky, pro které je dostupná specifická cílená terapie. V současnosti je v případě mCRC nepodkročitelným

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(4):208-213

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.039>

Článek přijat redakcí: 29. 6. 2025

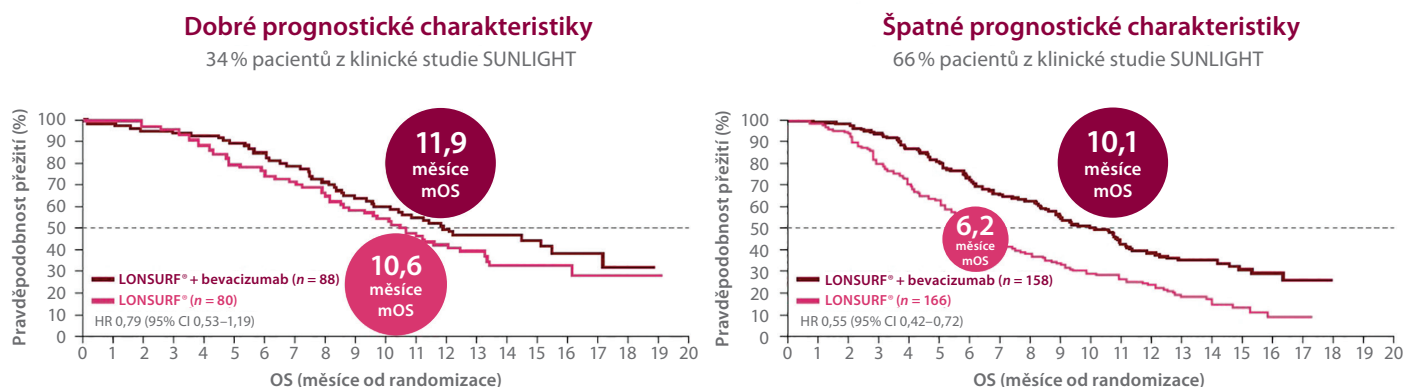
Článek přijat k tisku: 5. 8. 2025

MUDr. Marián Liberko, Ph.D.

marian.liberko@fnkv.cz

INZERCE

Graf 1. Pacienti léčení kombinací LONSURF® + bevacizumab vykazují zlepšení přežití ve všech prognostických skupinách oproti monoterapii léčivým přípravkem LONSURF®



minimem před zahájením systémové terapie testování RAS (rat sarcoma virus) a BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) onkogenu, MMR (miss-match repair), resp. MSI (mikrosatelitová instabilita) statutu. Navíc přibývá důkazů o významu vyšetření Her2 overexprese nebo amplifikace u mCRC (2). Stanovení těchto markerů má jak prediktivní, tak prognostický význam.

Léčba 1. a 2. linie mCRC

V rámci 1. linie léčby mCRC s nemutovaným (wt) RAS a BRAF onkogenem je lékem volby chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR terapií s jasným benefitem u levostranných nádorů. Postavení anti-EGFR preparátů v léčbě pacientů s pravostranným mCRC není zcela jasně definováno. Obecně chemoterapie v kombinaci s anti-EGFR terapií vede k vyšší hloubce odpovědi nádoru/metastáz a rychlejšímu nástupu odpovědi na terapii bez ohledu na stranovou lokalizaci primárního nádoru, a tím zvyšuje možnost sekundárních resekcí. Právě skupina pacientů (kde je cílem rychlý nástup účinku a cytoredukce) s pravostranným primárním nádorem může být kandidátem pro anti-EGFR terapii vstupně. Po progresi na 1. linii léčby s anti-EGFR preparáty při celkově dobrém klinickém stavu pacienta je indikováno pokračování v léčbě v chemoterapii v kombinaci s anti-VEGF terapií (bevacizumab, aflibercept).

V rámci 1. linie léčby mCRC s mutovaným (mt) RAS a wt BRAF onkogenem je jedinou možností léčby chemoterapie v kombinaci 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).

Konečně v případě léčby mCRC s mt BRAF onkogenem je v první linii preferována kombinace dubletu chemoterapie, nebo u velmi selektované skupiny pacientů kombinace tripletu + anti-VEGF. Po progresi onemocnění byla dlouho v podstatě jedinou možností pro tyto pacienty chemoterapie v kombinaci s anti-VEGF terapií (panitumumab, aflibercept). Po publikování výsledků studie BEACON je nyní standardem pro předléčené mt BRAF pacienty kombinace encorafenibu + cetuximabu. Samotné anti-EGFR preparáty u této skupiny (mt BRAF) jsou s minimální účinností, resp. bez efektu. Zcela recentně, na kongresu ASCO 2025 byly prezentovány výsledky studie BREAKWATER, které představují změnu v léčbě 1. linie pacientů s mt BRAF mCRC, kde je novým standardem chemoterapie v kombinaci s encorafenibem + cetuximabem (3).

Léčba 3. linie mCRC

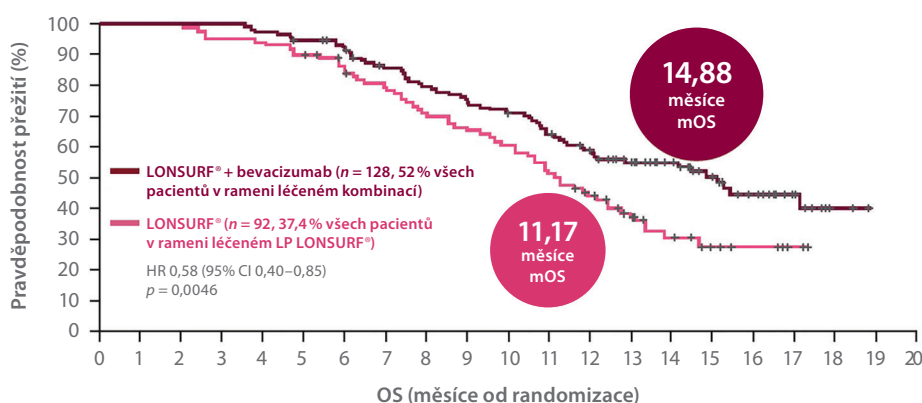
Bez ohledu na mutační stav RAS a BRAF onkogenu je po progresi na dvou liniích sys-

témové chemobioterapie možností léčby buď trifluridin-tipiracil +/- bevacizumab, nebo regorafenib. V případě molekulárně definovaných podskupin (Her2 mCRC, KRAS G12C mCRC, wt RAS mCRC dle „tekuté biopsie“) lze zvažovat cílenou terapii i v rámci vyšších linií léčby.

Od studie RECURSE po SUNLIGHT

Léčba trifluridin-tipiracilem je standardem léčby ve 3. linii pro pacienty s mCRC předléčené 5-fluorouracilem, oxaliplatinou, irinotecanem a cílenou terapií dle mutačního stavu onkogenů RAS a BRAF. Výsledky studie RECURSE byly publikovány již v roce 2015, kde trifluridin-tipiracil vedl k prodloužení celkového přežívání (OS) ve srovnání s placebem (7,1 měsíce vs. 5,3 měsíce, HR 0,68, $p < 0,001$). Léčba tímto preparátem je v zásadě dobře tolerována a vede k oddálení doby do zhoršení výkonnostního stavu (PS) > 2 dle WHO (5,7 měsíce vs. 4,2 měsíce, HR 0,66, $p < 0,001$) (4). Dlouhodobé zkušenosti s tímto preparátem v běžné klinické praxi tyto výsledky potvrzují, a proto je často trifluridin-tipiracil preferován

Graf 2. OS u pacientů s výskytem těžké neutropenie / sníženého počtu neutrofilů



v rámci 3. linie léčby. I když trifluridin-tipiracil je spojený s významným klinickým benefitem, byly hledány cesty ke zlepšení těchto výsledků. V zásadě příznivý profil toxicity tohoto preparátu vedl ke snahám kombinovat jej s dalšími molekulami. V případě mCRC je zavedenou terapií v rámci léčby 1. a 2. linie použití anti-VEGF preparátů, které prokázaly svůj efekt v kombinaci s chemoterapií. Navíc preklinická data dokladují význam pokračující inhibice angiogeneze na potlačení nádorového růstu.

Přidání anti-VEGF preparátu bevacizumabu k trifluridin-tipiracilu bylo testováno v rámci studie fáze III, SUNLIGHT (5). Do studie byli zařazováni výhradně pacienti s mCRC, kteří nebyli léčeni více než 2 liniemi (podmínka předlěčenosti jednotlivými preparáty v časnějších liniích byla shodná se studií RECURSE). Celkem bylo screenováno 659 pacientů a do studie bylo zařazeno 492 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1:1 k trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu vs. trifluridin-tipiracilu samotnému. Celkem 92,1 % pacientů bylo léčeno právě 2 liniemi pro metastatické onemocnění. Pouze 4,5 % ve skupině s kombinací a 6,1 % pacientů ve skupině s monoterapií absolvovalo pouze 1 předchozí linii léčby tripletem, resp. jen 2,6 % z nich bylo léčeno v pozdější než třetí linii. S ohledem na předchozí anti-VEGF terapii bylo léčeno bevacizumabem celkem 72 % pacientů (47,8 % pacientů v první linii, 43,9 % pacientů v druhé linii a 20,3 % pacientů jak v první, tak ve druhé linii). V případě pacientů s wt RAS mCRC (30,7 % pacientů studie SUNLIGHT) bylo anti-EGFR terapií léčeno 93,7 % pacientů. Medián délky trvání léčby byl 5,0 měsíce (rozsah 0,1 měsíce až 18,5 měsíce) v rameni s kombinací a 2,1 měsíce (rozsah 0,6 měsíce až 14,3 měsíce) v rameni s monoterapií. S ohledem na relativní dávkovou intenzitu byly mediány dávky mezi rameny obdobné (88,3 % v rameni s kombinací vs. 90,4 % v rameni s monoterapií). V době publikace výsledků studie bylo nadále na léčbě 13 % pacientů v rameni s kombinací vs. 1,6 % pacientů v rameni s monoterapií. Nejčastějším důvodem ukončení terapie byla v obou ramenech progresse onemocnění.

Studie splnila primární cíl, kdy medián OS byl delší ve prospěch kombinovaného ramene

(10,8 měsíce vs. 7,5 měsíce; HR 0,61, $p < 0,001$). Současně pacienti v rameni s kombinací měli lepší 6měsíční OS (77 % vs. 61 %) a 12měsíční OS (43 % vs. 30 %). Byl splněn i sekundární cíl studie, doba bez progresse onemocnění (PFS), kdy PFS byl 5,6 měsíce vs. 2,4 měsíce; HR 0,44, $p < 0,001$. Obdobně jako v případě 6měsíčního a 12měsíčního OS, bylo v rameni s kombinací pozorováno lepší 6měsíční PFS (43 % vs. 16 %) a 12měsíční PFS (16 % vs. 1 %). Míra objektivních odpovědí (ORR) byla 6,1 % v rameni s kombinací (všechno parciální odpovědi) vs. 1,2 % v rameni s monoterapií. Přínos kombinovaného režimu byl pozorován bez ohledu na věk, pohlaví, lokalizaci primárního nádoru, počet metastatických ložisek nebo mutační stav RAS onkogenu.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků byla obdobná mezi rameny, kdy nejčastějším nežádoucím účinkem v obou ramenech byla neutropenie, nauzea a anémie. V rameni s kombinací byla častěji pozorována hypertenze (10,2 % vs. 2,0 %), nauzea (37,0 % vs. 27,2 %) a neutropenie (62,2 % vs. 51,2 %), včetně neutropenie > grade (G) 3 (43,1 % vs. 32,1 %). Potřeba užití růstových faktorů při neutropenii byla vyšší v rameni s kombinací (29,3 % vs. 19,5 %). Výskyt nežádoucích účinků, které vedly k ukončení terapie, byl mezi rameny shodný (12,6 %).

Studie SUNLIGHT potvrdila data ze studie RECURSE ohledem přijatelné tolerance léčby, kdy kombinovaná terapie vedla k prodloužení doby do zhoršení výkonnostního stavu z PS 0–1 WHO na PS > 2 WHO (9,3 měsíce vs. 6,3 měsíce, HR 0,54).

Podskupinové analýzy studie SUNLIGHT

Primární výsledky studie SUNLIGHT byly prezentovány na kongresu ASCO GI 2023 a publikovány formou full-textu v květnu 2023. V současnosti tak máme k dispozici několik podskupinových analýz prezentovaných formou posterů na kongresech, které ilustrují postavení trifluridin-tipiracilu v kombinaci s bevacizumabem v jednotlivých podskupinách.

V rámci kongresu ESMO 2023 v Madridu byly prezentovány výsledky vlivu předchozí expozice anti-VEGF terapie na celkové přežívání v rámci studie SUNLIGHT. Byly definovány 4 podskupiny dle historie anti-VEGF terapie

(podskupina 1: bez předchozí anti-VEGF terapie, podskupina 2: anti-VEGF terapie pouze v rámci 1. linie léčby, podskupina 3: anti-VEGF terapie pouze v rámci 2. linie léčby a podskupina 4: anti-VEGF terapie jak v 1., tak 2. linii léčby). Ve všech těchto podskupinách byl pozorován benefit přidání anti-VEGF terapie k trifluridin-tipiracilu. Odpovídající mOS byly: 16,36 měsíce, 10,41 měsíce, 9,0 měsíce a 9,36 měsíce (6).

Pacienti s mCRC jsou zpravidla vyššího věku, kdy tolerance onkologické léčby může být negativně ovlivněna řadou proměnných na straně pacienta. Na ASCO GI 2024 byla prezentována formou posteru subanalýza vlivu věku pacienta na efektivitu a toxicitu kombinace. Pacienti byli s ohledem na věk rozděleni do 3 skupin, a sice: < 65 let (56 % pacientů), 65–74 let (32 % pacientů) a > 75 let (12 % pacientů). S ohledem na celkové přežívání byli odpovídající HR pro OS následovné: 0,65; 0,64 a 0,49 respektive. Současně v této analýze byl pozorován benefit v parametru PFS a doby do zhoršení celkového stavu na PS > 2 WHO ve prospěch ramene s kombinovanou terapií. S ohledem na toxicitu trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu byla mírně vyšší jakákoliv toxicita pozorována ve věkové skupině 65–74 let (80 %), vs. věková skupina < 65 let (69 %), vs. věková skupina > 75 let (67 %). Obdobně ve věkové skupině 65–74 let byla pozorována častější hematologická toxicita (neutropenie G3 a G4); konkrétně 54 %. Ve věkové skupině < 65 let to bylo 38 % a ve věkové skupině > 75 let to bylo 42 %. I přes numericky vyšší míru toxicity ve věkové skupině 65–74 let byla míra ukončení terapie z důvodu výskytu toxicity obdobná mezi rameny (11,6 % ve skupině < 65 let, 13,2 % v skupině 65–74 let a 16,7 % ve skupině > 75 let). Tato analýza dokladuje příznivý terapeutický profil pro kombinovanou terapii bez ohledu na věk pacienta při zahajování (7).

Na kongresu ESMO GI 2024 v Mnichově byla formou posteru prezentována analýza vlivu neutropenie na efekt kombinované terapie v rámci studie SUNLIGHT. Pacienti byli rozděleni do 2 skupin: pacienti s > G3 neutropenií a pacienti < G3 neutropenií během léčby. Analýza prokázala, že pacienti s neutropenií > G3 měli lepší OS bez ohledu na léčebné ra-

meno. V případě ramene trifluridin-tipiracil + bevacizumab měli pacienti s neutropenií > G3 lepší OS (HR 0,37, $p < 0,0001$) a PFS (HR 0,41, $p < 0,0001$) ve srovnání s pacienty < G3 neutropenií (8).

Je známo, že rozsah metastatického postižení a doba do zahájení 3. linie léčby mCRC jsou významnými prognostickými faktory. Na kongresu ESMO 2024 v Barceloně byly prezentovány výsledky analýzy vlivu vstupních charakteristik na přežívání. Byla definována tzv. dobrá prognostická skupina (< 3 oblasti s metastatickým postižením a > 18 měsíců od doby diagnózy mCRC do zahájení terapie v rámci studie SUNLIGHT) a tzv. špatná prognostická skupina (> 3 oblasti s metastatickým postižením a < 18 měsíců od doby diagnózy mCRC do zahájení terapie v rámci studie SUNLIGHT). Dobrou prognostickou skupinu představovalo 168 pacientů (34 %), špatnou prognostickou skupinu představovalo 324 pacientů (66 %). I zde se potvrdil význam prognostické skupiny na OS a PFS. Pacienti v obou prognostických skupinách, kteří byli léčeni kombinovanou terapií, měli lepší OS vs. pacienti léčeni monoterapií (dobrá prognostická skupina: OS 11,9 měsíce vs. 10,6 měsíce; špatná prognostická skupina: OS 10,1 měsíce vs. 6,2 měsíce) a současně měli lepší PFS (dobrá prognostická skupina: 6,0 měsíce vs. 3,7 měsíce; špatná prognostická skupina: 4,8 měsíce vs. 2,1 měsíce) (9).

Systematické review a metaanalýzy

Průkaz účinnosti kombinace trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu ve studii SUNLIGHT a v dalších menších studiích vedl k publikaci metaanalýz. De Moraes et al. zpracovali metaanalýzu 7 studií s 1 182 pacienty, kteří byli léčeni buď kombinací (602 pacientů (51 %)), nebo monoterapií (580 pacientů (49 %)). Ve srovnání s monoterapií byla kombinovaná terapie spojena se zlepšením parametru PFS (HR 0,52, $p < 0,001$) a OS (HR 0,61, $p < 0,001$). Současně přidání anti-VEGF terapie vedlo ke zvýšení ORR (RR 3,14, $p = 0,002$) a kontroly onemocnění (DCR), RR 1,66, $p = 0,0001$. S ohledem na toxicitu byl pozorován vyšší výskyt neutropenie v rameni s kombinací (RR 1,38, $p = 0,00001$), zatímco v rameni s monoterapií byl pozorován vyšší výskyt anémie (RR 0,60, $p = 0,001$) (10).

Shitara et al. v rámci systematického review 31 studií hodnotili použití trifluridin-tipiracilu v různých kombinacích v rámci 2. a vyšší linie léčby mCRC. Celkem 19 studií hodnotilo benefit výhradně kombinace trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu ve 2. a 3. linii léčby. V populaci pacientů (> 2 linie), byl v rámci analyzovaných studií identifikován medián OS v rozsahu 8,8 měsíce až 14,4 měsíce. Odpovídající medián PFS byl v rozsahu 3,7 měsíce až 5,8 měsíce. Obdobně v populaci pacientů (> 3 linie) byl identifikován medián OS v rozsahu 8,6 měsíce až 14,1 měsíce a medián PFS byl v rozsahu 3,7 měsíce až 6,8 měsíce. S ohledem na výskyt nežádoucích účinků dominovala obecně známá laboratorní neutropenie (11).

Konečně práce da Silva et al. potvrzuje tyto výsledky. Celkem bylo hodnoceno 7 studií (2 randomizované klinické studie a 5 observačních studií) s více než 4 000 pacienty. I v této metaanalýze prokázala kombinovaná terapie superioritu ve srovnání s trifluridin-tipiracilem samotným. Medián OS (HR 0,60, $p < 0,01$), medián PFS (HR 0,48, $p < 0,01$). Benefit kombinace byl prokázán bez ohledu na mutační RAS status, stranovou lokalizaci primárního nádoru, nebo předchozí expozici bevacizumabu (12).

Z dalších podskupinových analýz lze zmínit analýzu vlivu KRAS G12 mutace, kde se prokázal benefit trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu bez ohledu na typ KRAS mutace (13) a publikaci dokladující, že kombinovaná terapie není spojena se zhoršením kvality života pacientů a je spojena s delším udržením dobrého výkonnostního stavu (14).

Trifluridin-tipiracil + bevacizumab v běžné klinické praxi

Data z reálné klinické praxe ohledem efektivity nové terapie představují cenný zdroj informací vzhledem k tomu, že na rozdíl od velmi přísně vybrané populace pacientů do randomizovaných studií hodnotí výsledky léčby na reálných pacientech, kteří mají často horší výkonnostní stav, více komorbidit, více současně užívaných léčiv a někdy jsou méně compliantní.

V roce 2023 byla prezentována data z 8 studií s léčbou trifluridin-tipiracilem + beva-

cizumabem v podmínkách reálné praxe (Itálie, Španělsko, Japonsko a Čína) (15). Kombinací bylo léčeno celkem 437 pacientů. V rámci této populace byl pozorován PFS 4,56 měsíce a OS 11,17 měsíce. Dosažený ORR byl 2,71 % a DCR byl 59,63 %. Profil toxicity odpovídal poznatkům z registrační studie SUNLIGHT. Je potřeba zdůraznit, že zatímco ve studii SUNLIGHT byla naprostá většina pacientů předléčena právě 2 liniemi léčby pro mCRC, tak v tomto souboru pacientů z reálné klinické praxe bylo předléčeno > 2 liniemi až 46,2 % pacientů. Jednalo se tedy o více předléčenou populaci, přesto jsou parametry ORR, DCR, PFS a OS srovnatelné s registrační studií SUNLIGHT.

Recentně na ASCO GI 2025 byla prezentována data z reálné klinické praxe hodnotící výsledky pacientů léčených trifluridin-tipiracilem + bevacizumabem, nebo trifluridin-tipiracilem samotným. Jednalo se o soubor 3 680 pacientů, kde 3 151 pacientů bylo léčeno monoterapií a 529 pacientů bylo léčeno kombinací. Na rozdíl od registrační studie SUNLIGHT bylo v této analýze předléčeno regorafenibem 18,5 % pacientů v případě léčby monoterapií a 6,9 % pacientů v případě léčby kombinací. Trifluridin-tipiracil + bevacizumab vedl k prodloužení OS ve srovnání s monoterapií (9,4 měsíce vs. 6,4 měsíce, HR 0,68, $p < 0,0001$) (16).

Soubor pacientů léčených kombinací trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu na naší klinice se pomalu rozrůstá a aktuálně je hodnotitelných 10 pacientů, kteří měli minimálně jeden re-staging (Tab. 1). Dosažený medián PFS je 6,79 měsíce (rozsah 3,26 měsíce až 15,0 měsíce), medián OS je 9,75 měsíce (rozsah 3,58 měsíce až 16,06 měsíce). Tyto pozorované výsledky z reálné klinické praxe velmi dobře odpovídají datům z registrační studie. Navíc 6 z 10 pacientů po progresi na kombinaci trifluridin-tipiracilu + bevacizumabu je v současnosti buď sledováno, nebo pokračuje v další linii léčby a lze tedy předpokládat, že medián OS se bude dále prodlužovat.

Závěr

Léčba trifluridin-tipiracilem v kombinaci s bevacizumabem představuje v současnosti hlavní preferovanou léčebnou možnost pro pacienty s mCRC, kteří progredovali na režimu obsahujícím 5-fluorouracil, oxaliplatinu,

Tab. 1. Pacienti léčení LONSURF + bevacizumab ve FNKV

Ročník	Pohlaví	Ras	Braf	MMR	Sekvence léčby	3L PFS (m)	3L OS (m)	OS od dg. mCRC (m)
1979	F	mt	wt	MSS	perioperační CHT → CHT + anti-VEGF → SUNLIGHT → fruquintinib	14,83	16,06	39,75
1947	F	wt	wt	MSS	adjuvantní CHT → CHT + anti-VEGF → SUNLIGHT	15	16,06	22,9
1950	M	mt	wt	MSS	CHT + anti-VEGF → CHT + anti-VEGF → SUNLIGHT	10,87	13,48	29,83
1949	F	mt	wt	???	CHT + anti-VEGF → CHT + anti-VEGF → SUNLIGHT	11,13	14,42	47,97
1953	F	wt	wt	MSS	CHT + anti-EGFR → CHT + anti-VEGF → SUNLIGHT → fruquintinib	7,52	10,55	28,97
1968	F	wt	wt	MSS	CHT + anti-EGFR → CHT + anti-VEGF → SUNLIGHT → re-challenge anti-EGFR	3,71	7,39	38
1951	M	wt	wt	MSS	CHT + anti-EGFR → CHT + anti-VEGF → SUNLIGHT	5,81	5,81	32,23
1966	F	wt	mt	MSS	neoadjuvantní CHT → CHT/RT → encorafenib + cetuximab → SUNLIGHT → fruquintinib	6,06	8,94	18,58
1948	F	wt	mt	MSI-H	pembrolizumab → encorafenib + cetuximab → SUNLIGHT	4,13	8,17	18,8
1946	M	mt	wt	MSS	CHT + anti-VEGF → CHT + anti-VEGF → SUNLIGHT	3,26	3,58	18,74
mediány						6,79	9,745	29,4

dosaženo 3L PFS, 3L OS, nebo OS od dg, mCRC
nedosaženo 3L PFS, 3L OS, nebo OS od dg, mCRC

irinotecan a cílenou terapii dle mutačního statusu onemocnění. Přidání anti-VEGF preparátu, bevacizumabu, vedlo k více než 3měsíčnímu prodloužení celkového přežití, což lze považovat nejen za statisticky významné, jak

bylo prokázáno ve studii SUNLIGHT, ale i za klinicky významné. Navíc toto prodloužení celkového přežití není spojeno se znatelně vyšší mírou toxicity, léčba je pacienty dobře tolerována a současně vede k oddálení doby

do zhoršení klinického stavu pacienta, které by neumožňovalo případnou další linii terapie. Publikované metaanalýzy a data z reálné praxe poskytují další robustná data svědčící pro klinický benefit této kombinace.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

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. Elez E, Yoshino T, Shen L, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2025;392(24):2425-2437. doi: 10.1056/NEJMoa2501912. Epub 2025 May 30. PMID: 40444708; PMCID: PMC12197837.

4. Mayer RJ, Cutsem van E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;372:1909-1919.

5. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2023;388:1657-1667.

6. Prager G, Taieb J, Fakih M, et al. 613P Effect of prior use of anti-VEGF agents on overall survival in patients with refractory metastatic colorectal cancer: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. Annals of Oncology. 2023;34:S439-S440.

7. Taieb J, Prager GW, Fakih M, et al. Efficacy and safety of tri-

fluridine/tipiracil in combination with bevacizumab in older and younger patients with refractory metastatic colorectal cancer: A subgroup analysis of the phase 3 SUNLIGHT trial. Journal of Clinical Oncology. 2024;42:111-111.

8. Prager G, Tabernero J, Fakih M, et al. 35P Neutropenia and efficacy outcomes in patients with refractory mCRC: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. Annals of Oncology. 2024;35:S18-S19.

9. Tabernero J, Taieb J, Fakih M, et al. 527P Effect of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in combination with bevacizumab (bev) in patients treated in SUNLIGHT by clinical prognostic factors at baseline. Annals of Oncology. 2024;35:S444).

10. Aquino de Moraes FC, Dantas Leite Pessoa FD, Duarte de Castro Ribeiro CH, et al. Trifluridine–tipiracil plus bevacizumab versus trifluridine–tipiracil monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2024;24(1):674. doi: 10.1186/s12885-024-12447-8. PMID: 38825703; PMCID: PMC11145814.

11. Shitara K, Falcone A, Fakih MG, et al. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil-Containing Combinations in Colorectal Cancer and Other Advanced Solid Tumors: A Systematic Review. Oncologist. 2024;29(5):e601-e615. doi: 10.1093/oncolo/oyae007. PMID: 38366864; PMCID: PMC11067808.

12. da Silva LFL, Saldanha EF, da Conceição LD, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab across different subgroups of patients with refractory co-

lorectal cancer: a meta-analysis. Ecancermedicinescience. 2024;18:1728. doi: 10.3332/ecancer.2024.1728. PMID: 39421178; PMCID: PMC11484657.

13. Tabernero J, Taieb J, Fakih M, et al. Impact of KRASG12 mutations on survival with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. ESMO Open. 2024;9(3):102945. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102945. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38471240; PMCID: PMC10944099.

14. Taieb J, Fakih M, Tabernero J, et al. Impact of Treatment With Trifluridine/Tipiracil in Combination With Bevacizumab on Health-Related Quality of Life and Performance Status in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: An Analysis of the Phase III SUNLIGHT Trial. Clin Colorectal Cancer. 2025;24(2):180-187.e4. doi: 10.1016/j.clcc.2024.12.002. Epub 2024 Dec 11. PMID: 39818468.

15. Voutsadakis IA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Trifluridine/Tipiracil plus Bevacizumab for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Real-World Series. Curr Oncol. 2023;30(6):5227-5239. doi: 10.3390/curroncol30060397. PMID: 37366880; PMCID: PMC10297708.

16. Nusrat M, Zhao R, Khan N, et al. Real-world clinical outcomes of trifluridine-tipiracil monotherapy (FTD-TPI) and FTD-TPI + bevacizumab combination therapy (FTD-TPI+bev) in 639 black patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Journal of Clinical Oncology. 2025;43:81-81.