

Zaznělo na XXX. JIHOČESKÝCH ONKOLOGICKÝCH DNECH, 9.–11. 4. 2025 v Českém Krumlově

Fruzaqla – zásadní pokrok v léčbě dříve léčených pacientů s metastazujícím CRC

Zpracováno na základě přednášky MUDr. Jiřího Tomáška, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav v Brně

Část 1.

Možnost systémové léčby mCRC – neresekabilní onemocnění

Metastatický kolorektální karcinom (mCRC) zůstává jednou z nejčastějších a terapeuticky náročných diagnóz v onkologii. Po více než dekádě byla u této indikace schválena nová cílená léčba – fruchintinib (Fruzaqla). Jedná se o perorálně podávaný, vysoce selektivní inhibitor VEGFR 1-3. Tento lék představuje významný posun v terapii mCRC, zejména u pacientů, kteří již vyčerpali všechny standardní léčebné modalitky včetně chemoterapie, biologické léčby a případně imunoterapie. Data z registrační studie, o níž bude dále podrobněji pojednáno, ukazují jasně klinicky relevantní efekt.

Základem systémové léčby metastatického onemocnění je chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatinu a irinotekanu. V některých případech používáme intenzivní triplet režim (např. FOLFOXIRI) u agresivnějších forem onemocnění. Dále využíváme biologickou léčbu – inhibitory EGFR u RAS wild-type pacientů, kombinaci encorafenibu s cetuximabem u mutace BRAF. Imunoterapie je preferovanou léčbou pro nádory dMMR/MSI-high. U pacientů s neresekabilním onemocněním, u kterých dochází k progresi, jsou pak k dispozici dva léky – regorafenib (Stivarga) a trifluridin s tipiracilem (Lonsurf). Přidání bevacizumabu (antiangiogenní účinek) k Lonsurfu zvyšuje terapeutický efekt, a bevacizumab tak má dokonce vyšší efekt než při podání v časnějších liniích léčby. Ukazuje

se, že zachování angiogenní blokády během celé léčby má zásadní přínos.

Fruchintinib tak rozšiřuje spektrum dostupných možností a umožňuje individualizovanější přístup v léčbě pacientů.

Fruchintinib – mechanismus účinku

Angiogeneze představuje klíčový proces v progresi solidních nádorů, neboť zajišťuje dostatečnou perfuzi rostoucího nádorového ložiska prostřednictvím novotvorby cév. V počáteční fázi může mikrometastatické ložisko (v řádu několika milimetrů) přežít díky difuznímu transportu živin a kyslíku. S růstem však dochází k hypoxii, která stimuluje nádorové buňky k produkci angiogenních růstových faktorů, zejména členů rodiny vaskulárních endoteliálních růstových faktorů (VEGF) a placentárního růstového faktoru (PlGF).

Tyto růstové faktory (VEGF A, B, C, D a PlGF) se vážou na specifické receptory (VEGFR-1, -2 a -3) exprimované na povrchu endoteliálních buněk. Aktivace těchto receptorů vede k signalizačním kaskádám podporujícím proliferaci, migraci a přežití endotelií, čímž dochází k formování nové vaskulární sítě. Inhibice těchto receptorů je tak jedním z klíčových terapeutických cílů v onkologii.

Fruchintinib je perorální, vysoce selektivní inhibitor tyrosinkináz, který cíleně inhibuje VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Na rozdíl od některých dříve zavedených multikinázových inhibitorů, jako je například regorafenib, fruchintinib nevykazuje signifikantní afinitu k jiným kinázovým receptorům mimo VEGFR,

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:

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(3):169-174

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2025

MUDr. David Salát

david.salat@vfn.cz

což přispívá k jeho příznivějšímu bezpečnostnímu profilu.

Fruzaqla ve studii FRESKO-2

Účinnost fruchintinibu byla ověřena v mezinárodní, multicentrické, randomizované studii FRESKO-2, která zahrnovala pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) po vyčerpání standardních terapeutických možností. Mezi participující centra patřil rovněž Masarykův onkologický ústav. Výsledky studie byly publikovány v časopise The Lancet.

Do studie byli zařazeni pacienti s pokročilým metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž onemocnění progredovalo navzdory předchozí léčbě standardními terapeutickými režimy založenými na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu. Tito pacienti zároveň absolvovali léčbu všemi dostupnými formami cílené terapie – inhibitory VEGF (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab), případně inhibitory EGFR, a rovněž jim byl podán trifluridin/tipiracil a/nebo regorafenib. Jednalo se tedy o skupinu pacientů s výrazně limitovanými léčebnými možnostmi, u nichž je následná terapie často založena spíše na individuálních a méně evidenčně podložených přístupech.

Studie byla vedena globálně, s účastí pacientů napříč geografickými oblastmi bez ohledu na molekulární profil (např. RAS, BRAF). Většina zařazených byla v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0–1). Primárním cílem studie bylo celkové přežití (OS), což je u této vysoce předléčené populace klinicky nejrelevantnější ukazatel účinnosti.

Studie prokázala signifikantní prodloužení mediánu celkového přežití ze 4,8 měsíce ve skupině s placebem na 7,4 měsíce u pacientů léčených fruchintinibem. Tento rozdíl odpovídá 2,6 měsíce. Je zcela srovnatelný s účinky jiných cílených léčiv, která byla schválena v dřívějších liniích léčby mCRC, v základních registračních studiích. Přínos léčby byl po-

zorován napříč všemi předem definovanými podskupinami.

Analýza přežití ukázala, že 60 % pacientů léčených fruchintinibem přežilo po 6 měsících a 41 % po 9 měsících, což opět významně převyšovalo placebo rameno. Také medián přežití bez progresu (PFS) byl signifikantně prodloužen. Dosažená míra kontroly onemocnění (DCR) činila 56 %, což svědčí o klinicky relevantní stabilizaci onemocnění u více než poloviny léčených pacientů.

Bezpečnostní profil fruchintinibu byl konzistentní s ostatními inhibitory tyrosinkináz. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřila arteriální hypertenze, astenie, snížená chuť k jídlu, průjem, únava, hypotyreóza a hand-foot syndrom (palmoplantární erytrodysestezie/PPEs). Většina nežádoucích účinků byla zvládnutelná úpravou dávkování. Léčba byla z důvodu nežádoucích účinků ukončena u 20 % pacientů, což je srovnatelné s placebem (21 %).

Významným hlediskem při podávání tohoto léčiva je také udržení kvality života, zejména s ohledem na fyzickou zdatnost, míru únavy, nevolnost a celkový funkční stav pacienta. Ve všech těchto ukazatelích vykazovala skupina léčená fruchintinibem statisticky významně lepší výsledky ve srovnání s placebovou skupinou.

Zásadním závěrem studie je, že fruchintinib, jako první léčivý přípravek, přinesl statisticky i klinicky významné prodloužení celkového přežití u pacientů s mCRC po selhání všech standardních léčebných možností.

Dávkování a praktické aspekty

Fruzaqla je perorálně podávaný selektivní inhibitor VEGFR. Standardní dávkování činí 5 mg jednou denně po dobu 21 dní, následovaných 7denní přestávkou (cyklus 28 dní). V případě toxicity je možná redukce dávky na 4 mg, případně 3 mg. Lék lze podávat s jídlem i bez jídla, a zapomenutá dávka může být doplněna do 12 hodin od plánovaného času.

Aktuální doporučení ESMO 2025 a Modrá kniha 2025

Fruchintinib se již objevil v aktuálních doporučeních ESMO, nicméně je třeba upozornit, že tato doporučení zatím plně neodrážejí jeho přesné zařazení v sekvenci léčby v ČR, podává se po předchozí terapii regorafenibem (Stivarga) nebo trifluridinem/tipiracilem (Lonsurf). V současnosti je fruchintinib indikován jako následná léčba u pacientů s pokročilým mCRC, kteří progredují i po standardní chemoterapii a biologické terapii a jsou ve stále dobrém klinickém stavu.

Fruchintinib je rovněž uveden v aktuálních doporučeních NCCN, kde se počítá s jeho využitím u pacientů, kteří již podstoupili léčbu oxaliplatinou, irinotekanem a veškerou dostupnou cílenou terapií. Ačkoli tato doporučení ne vždy specifikují přesné pořadí jednotlivých léčebných linií, v českém prostředí je jeho místo jasně definováno. Podle Modré knihy 2025 je fruchintinib určen pro pacienty, u nichž selhaly všechny dosud dostupné terapeutické možnosti.

Zásadní skutečností, kterou je třeba zdůraznit, je, že fruchintinib je v současnosti jediným přípravkem v dané indikaci, jenž prokázal benefit v podobě prodloužení celkového přežití na základě výsledků randomizované klinické studie fáze III. Ostatní terapeutické přístupy, jako například tzv. „rechallenge“, touto úrovní klinického důkazu nedisponují. To však nevylučuje jejich využití ve specifických klinických situacích – například u pacientů, kteří po předchozí terapii dosáhli parciální remise a podstoupili následnou chirurgickou resekci.

Nicméně u neresekabilních pacientů, kteří tvoří většinu běžné klinické populace, představuje fruchintinib racionální a dobře tolerovanou léčebnou možnost. Jeho bezpečnostní profil je příznivý a lze jen doufat, že bude brzy dostupný i v rámci plné úhrady, aby mohl být standardně zařazen do rutinní onkologické praxe.

INZERCE

Fruzaqla – to nejlepší z ASCO-GI – další analýzy celkového přežití pacientů ve studii FRESCO-2

Zpracováno na základě přednášky MUDr. Lenky Ostřížkové

Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Část 2.

Ve studii FRESCO-2 byl medián celkového přežití v rameni s léčbou fruchintinibem (Fruzaqlou) 7,4 měsíce. Post-hoc analýza se zaměřila na ty pacienty ze studie FRESCO-2, kteří dosáhli přežití delšího než 10 měsíců, což je vzhledem k tomu, že se jednalo o čtvrtou linii léčby, velmi příznivý výsledek. Z celkem 461 pacientů bylo 113 pacientů (24,5 %) s OS delším než 10 měsíců, tedy přibližně každý čtvrtý pacient se dožil déle než 10 měsíců.

Charakteristiky této skupiny pacientů byly obecně vyrovnané, avšak delší přežití bylo zaznamenáno častěji u pacientů bez jatrních metastáz (42 % oproti 26 % u pacientů s postižením jater) a u těch s lepším výkonnostním stavem (PS), kde to bylo 54 %

oproti 42 % s horším PS. Přežití u této skupiny se pohybovalo v rozsahu od 10 do 18,9 měsíců a medián trvání léčby byl 0,7–19,1 měsíce, ve srovnání s ITT populací, kde medián dosahoval 0,3–19,1 měsíce. Pacienti s delším přežitím absolvovali více cyklů léčby a jejich léčba byla častěji upravována – docházelo k častějším redukcím dávek (96 % vs. 71 %) či přerušení terapie, ale zároveň byla méně často definitivně ukončena (14 % vs. 20 %) ve srovnání s populací pro analýzu bezpečnosti. Pokud jde o toxicitu, výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a vyšší byl u obou populací (přežití nad 10 měsíců a ITT) srovnatelný.

Další subanalýza se věnovala následné léčbě po progresi onemocnění na fruchintinibu. V rameni s Fruzaqlou následnou léčbu

obdrželo 29 % pacientů, v rameni s placebem 33,9 %. Nejčastěji šlo o monoterapii fluorouracilem, regorafenibem, oxaliplatinou, bevacizumabem, kapecitabinem nebo irinotekanem. Základní charakteristiky pacientů v obou ramenech byly vyrovnané.

Pacienti s výkonnostním stavem ECOG PS 0 a bez jatrních metastáz častěji dostávali následnou léčbu. Ale naopak z těch, co následnou péči dostali, jich bylo proporcčně více s ECOG PS 1 a jatrními metastázami. Benefit OS byl celkově vyšší než uváděný ve studii u pacientů bez následné terapie, při zohlednění vlivu následné terapie. Bezpečnostní profil zůstal konzistentní s ITT populací, kromě nižšího počtu NÚ stupně 3 a vyšší vedoucích k úplnému přerušení léčby.

První zkušenosti s přípravkem Fruzaqla u pacientů s mCRC na našem pracovišti

Zpracováno na základě přednášky MUDr. Věry Benešové

Onkologické oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.

Část 3.

Kazuistika 1. Jana

Průběh onemocnění

Pacientce Janě, ženě ve věku 52 let, byl diagnostikován karcinom kolorekta v říjnu 2018. Onemocnění bylo zachyceno v časném stadiu: pT3 pN1b 2/29, M0, G2, pMMR, a KRAS wt, NRAS wt, BRAF wt negativní. Byla provedena resekce v oblasti rektosigmatu a následně byla dle aktuálních doporučení zahájena adjuvantní chemoterapie režimem XELOX (4 cykly), kterou pacientka tolerovala

bez komplikací a s dobrým efektem. Po dobu čtyř let byla bez známek recidivy.

V roce 2022 však došlo k nálezům jatrních metastáz. Byla zahájena **první linie systémové léčby** kombinací FOLFOX6 a panitumumabem. Na tuto terapii pacientka odpověděla částečnou regresí. Vzhledem k této odpovědi byla indikována explorativní laparotomie s cílem zhodnocení resekability. Peroperačně byla nalezena ložiska suspektní z peritoneálních metastáz, a proto nebyla resekce provedena. Histologické vyšetření peritoneálních ložisek však malignitu nepotvrdilo. V rámci snahy o lokální kontrolu

onemocnění byla provedena radiofrekvenční ablace (RFA) jatrních ložisek a pokračovalo se v systémové léčbě.

Definitivní chirurgický výkon spočívající v levostranné jatrní lobektomii doplněné o atypickou resekci byl proveden v dubnu následujícího roku. Po zákroku byla pacientka ponechána bez další systémové léčby. Již během několika měsíců však došlo k progresi onemocnění, přičemž se objevily čtyři nové jatrní metastázy. Byla znovu nasazena kombinace FOLFOX6 s panitumumabem, tentokrát však léčebná odpověď přetrvávala pouze pět měsíců.

V únoru 2024 byla zahájena **druhá linie léčby** kombinací XELIRI a bevacizumabu. Dva měsíce po zahájení léčby (aplikovány 2 cykly) však došlo ke zhoršení klinického stavu, které se projevilo febriliemi, průjmy a vyžádalo si hospitalizaci. Pacientka následně prodělala delší rekonvalescenci, během níž nebylo možné pokračovat v onkologické léčbě. Po stabilizaci celkového stavu byla v červenci 2024 zahájena **třetí linie léčby** Lonsurfem (trifluridin/tipiracil). Tato terapie byla provázena významnou leukopenií a výskytem akutní cholecystitidy. Po třech cyklech byla léčba ukončena z důvodu radiologicky potvrzené progresi onemocnění a rozvoje ascitu.

Fruchintinib

Vzhledem k celkovému pokročilému stavu, absenci dalších možností a iniciativě ošetřujícího týmu byla zahájena léčba fruchintinibem. Po schválení úhrady zdravotní pojišťovnou byla pacientce v listopadu 2024 nasazena terapie v plné dávce 5 mg denně, podávaná po dobu 21 dnů následovaných sedmidenní přestávkou. V době zahájení léčby byla pacientka již ve zhoršeném celkovém stavu, s elevací karcinoembryonálního antigenu (CEA) a jaterních enzymů. Terapie byla dobře tolerována, nicméně i přes její zahájení došlo k rychlé progresi onemocnění. Kontrolní CT prokázalo masivní jaterní postižení. Vzhledem ke zhoršení jaterních funkcí byla léčba v lednu 2025 ukončena. Pacientka zemřela v únoru 2025.

Závěr

Kazuistika ilustruje typický průběh metastatického kolorektálního karcinomu u pacientky, která vyčerpala všechny standardní terapeutické modality. Nasazení fruchintinibu v závěrečné fázi přineslo dobrou toleranci, nicméně při pokročilosti onemocnění a zhoršeném celkovém stavu nebylo dosaženo klinického benefitu.

Kazuistika 2. Hana

Průběh onemocnění

Mladé 41leté pacientce byl koncem roku 2018 diagnostikován metastatický kolorektální karcinom, a to v rámci akutního ileózního stavu. Byl nalezen stenozyjící tumor v oblasti lienální flexury. Pooperační klasifikace one-

mocnění: pT3 pN1a 1/43, M1-PUL, pL1, adenokarcinom s mucinózní složkou, G2, mutace KRAS, NRAS, BRAF, pMMR, WHO-PS: 0. V rámci vstupního CT vyšetření byl nález drobných metastatických ložisek v plicích. V lednu 2019 byla zahájena **systémová chemoterapie** kombinací FOLFOX a bevacizumab.

Jednalo se o mladou, pracovně aktivní ženu ve vedoucí pozici a matku malých dětí, pro kterou byla intenzivní chemoterapie náročná jak kvůli nežádoucím účinkům, tak z hlediska psychické zátěže. Bylo aplikováno celkem 11 cyklů oxaliplatinu, přičemž po 3 cyklech bylo nutné přistoupit ke snížení dávky z důvodu toxicity (leukopenie G2). Vzhledem k rozvoji parestezií musela být terapie oxaliplatinou následně ukončena. Léčba byla dále vedena kombinací FU-FA a bevacizumabem. První linie léčby byla podávána po téměř 12 měsících.

V únoru 2020 z důvodu progresi onemocnění byla zahájena **druhá linie léčby** s FOLFIRI a bevacizumabem. Přestože léčba přinášela klinický efekt, opakované intravenózní podávání a vyšetření vedlo k úzkostným reakcím a emoční destabilizaci pacientky. Po zahájení terapie antidepresivy došlo ke stabilizaci psychického stavu, což umožnilo pokračování léčby celkem po dobu 19 měsíců. Onemocnění progredovalo pozvolna.

V říjnu 2021 byla zahájena **třetí linie léčby** trifluridinem/tipiracilem (Lonsurf). Z psychologického hlediska pacientka terapii snášela velmi dobře. Vzhledem k rozvoji leukopenie však bylo nutné dávku snížit o 10%. Dosaženo bylo parciální remise po dobu 11 měsíců.

Vzhledem k další progresi onemocnění byla v listopadu 2024 zahájena **čtvrtá linie léčby** přípravkem regorafenib (Stivarga) v redukované dávce. Terapie však vedla pouze k přechodnému efektu s trváním přibližně tří měsíců. Následně byla pacientka léčena kapecitabinem v individuálně upraveném dávkování, které tolerovala. Tato léčba však měla spíše paliativní charakter a onemocnění nadále progredovalo. V průběhu podzimu 2024 došlo k výrazné progresi plicních metastáz s rozvojem klinických obtíží. V této fázi byla indikována paliativní radioterapie.

Fruchintinib

Léčba fruchintinibem byla zahájena v prosinci 2024 vzhledem k příznivému klinické-

mu stavu pacientky (WHO PS1), normálními laboratorními hodnotami a absencí jaterního postižení. Lék byl aplikován v běžném režimu, tedy 5 mg jednou denně po dobu 21 dnů následovaných sedmidenní přestávkou.

Léčba byla výborně tolerována, bez výskytu významných nežádoucích účinků. Již během několika týdnů došlo ke zmírnění klinických obtíží a celkovému zlepšení stavu. Subjektivně pacientka zaznamenala významné zlepšení kvality života, včetně návratu k běžným denním aktivitám a zlepšení psychického stavu. Po dvou měsících léčby došlo k poklesu nádorových markerů na polovinu (CEA v listopadu 2024 bylo 62,2, v lednu 2025 kleslo na 28,6) výchozích hodnot a stabilizaci nálezu na zobrazovacím vyšetření.

Závěr

Květen 2025 znamená pro pacientku šest měsíců léčby fruchintinibem, během níž bylo dosaženo stabilizace onemocnění a zachování velmi dobré kvality života. Pacientka je aktivní, bez zásadních nežádoucích účinků, a zvládá léčbu dobře. Po pěti letech od diagnózy metastatického onemocnění se jedná o výjimečný výsledek, zejména s ohledem na to, že se již jedná o pátou linii terapie.

Kazuistika 3. Jiří

Průběh onemocnění

Panu Jiřímu byl diagnostikován metastazující kolorektální karcinom ve věku 50 let, v rámci operace ileózního stavu. Během operace byl zjištěn stenozyjící tumor v oblasti lienální flexury a následně byla provedena levostranná hemikolektomie. Na CT vyšetření byl nález metastatického postižení zejména v játrech. Klasifikace nádoru a mutace: pT3 pN2a (6/14) M1a HEPP, st. IV, KRAS mutace, NRAS, BRAF wt, pMMR, PD-L1 negativní.

V listopadu 2018 byla zahájena **první linie onkologické léčby** režimem FOLFOX6 v kombinaci s bevacizumabem. Pacient byl již v této době v dobré celkové kondici a plně aktivní. Na terapii reagoval velmi dobře – kontrolní PET/CT vyšetření v červnu 2019 potvrdilo kompletní remisi. Následně byla provedena radikální (R0) hepatektomie, které předcházela selektivní embolizace. V rámci následného sledování však došlo k časně recidivě – během

šesti měsíců se onemocnění manifestovalo ve spádových retroperitoneálních uzlinách a v jaterních hilech, nikoliv však v játrech.

Z důvodu progresu onemocnění byla zahájena **druhá linie léčby** režimem FOLFIRI s bevacizumabem. Tato terapie vedla ke kontrole nemoci po dobu 15 měsíců, než byla zaznamenána progresse.

Třetí linie léčby byla zahájena v srpnu 2022 a zahrnovala podávání trifluridinu/tipiracilu (Lonsurf). Tuto léčbu velmi dobře toleroval a setrval na ní devět měsíců. Následně došlo k dalším metastázám, včetně nových ložisek v mediastinálních a axilárních uzlinách.

Ve **čtvrté linii** byl v září 2023 nasazen regorafenib (Stivarga) v redukované dávce. I přes dobrou snášenlivost byla léčba účinná pouze tři měsíce. S ohledem na trvale dobrý celkový stav pacienta a jeho silnou motivaci pokračovat v léčbě byla zahájena **pátá linie** pomocí kapecitabinu. Cílem bylo spíše poskytnout psychologickou podporu než očekávat výrazný terapeutický efekt. Klinický benefit byl tedy omezený a nemoc postupně progredovala.

Fruchintinib

Léčba pomocí léku Fruzaqla byla zahájena v prosinci 2024 v běžném dávkování. Pacient byl v době zahájení v celkově dobrém stavu a užívání léku výborně toleruje. Pacient zvládl domácí perorální léčbu bez potíží a vyzdvihl komfort spojený s tabletovou formou, která nevyžadovala časté návštěvy zdravotnického zařízení ani parenterální aplikaci. Tato autonomie pozitivně přispěla k udržení kvality jeho života.

Po pěti měsících léčby je onemocnění stabilní, na některých lokalitách je patrný náznak parciální regrese. Klinický obraz a zobrazovací metody ukazují pozitivní trend bez známek progresu.

Závěr

Léčba fruchintinibem vedla nejen ke stabilizaci nálezu, ale i ke zlepšení kvality života díky jednoduchému režimu podávání. V současnosti je pacient v pátém měsíci terapie a připravuje se na kontrolní přezkoušení. Tolerance léčby je nadále výborná.

Kazustika 4. Jana

Průběh onemocnění

Paní Jana, 53 let, byla v roce 2022 akutně operována pro ileózní stav. Peroperačně měla nález stenozujícího nádoru lokalizovaného v oblasti sigmatu. Již v době výkonu byly přítomny metastázy v jaterním parenchymu. Klasifikace nádoru a mutace: pT3 pN0 (0/8) M1-HEP, G2, st. IV, KRAS^{wt}, NRAS, BRAF^{wt}, pMMR. V osobní anamnéze dominovaly arteriální hypertenze, astma bronchiale a depresivní porucha.

Léčba byla zahájena **standardním režimem** FOLFOX6 s bevacizumabem, ale došlo k alergické reakci na oxaliplatinu. Přesto pacientka na terapii vydržela překvapivě dlouhých 18 měsíců, s velmi dobrou tolerancí a bez výrazných komplikací.

Ve **druhé linii** byla od září 2023 nasazena kombinace FOLFIRI s bevacizumabem. Onemocnění však progredovalo po pěti měsících v únoru 2024.

Ve **třetí linii** jsme plánovali léčbu trifluridinem/tipiracilem s bevacizumabem. Původně ale pojišťovna léčbu s bevacizumabem neschválila, a proto byla pacientka instruuována k vlastnímu odvolání. Jednoduchý osobní dopis vedl k rychlému přehodnocení stanoviska – léčba byla schválena a zahájena v květnu 2024. Terapie trvala šest měsíců, v říjnu došlo k progresi jaterního postižení. Přesto zůstaly jaterní testy stabilní a pacientka byla v dobrém celkovém stavu (PS 1).

Do konce roku 2024 jsme novou léčbu ne zahajovali. V lednu 2025 jsme podali žádost o úhradu další terapie.

Fruchintinib

V lednu 2025 byla léčba Fruzaqlou schválena zdravotní pojišťovnou bez komplikací. Pacientka zahájila terapii v plné dávce. Po druhém cyklu se objevila palmoplantární erytrodysestezie (PPES, též hand-foot syndrom), která je známým nežádoucím účinkem této léčby. Stav byl zvládnut pomocí konzervativních opatření, konkrétně lokální péčí a symptomatickou terapií. Kvůli výskytu obtíží byla stanovena strategie pokračovat v aktuální léčbě s podmínkou přerušení terapie při opětovném výskytu PPES. V důsledku opětovného výskytu PPES pacientka nedokončila třetí týden léčby.

Kvůli administrativním omezením (schválení balení) nebylo možné ihned upravit dávkování. S pacientkou byla domluvena strategie: třetí cyklus zahájit podle plánu, ale v případě recidivy obtíží léčbu přerušit. V závěru třetího cyklu došlo k opětovnému výskytu potíží a pacientka tedy terapii sama přerušila.

Kontrolní CT vyšetření následně prokázalo stabilizaci onemocnění, a to i přes masivní jaterní postižení. Vzhledem k pozitivnímu trendu byl podán návrh na pokračování léčby v redukované dávce.

Závěr

Zkušenost s fruchintinibem i v této kazuistice byla pozitivní. Léčba i přes výskyt PPES byla dobře tolerována a vedla ke stabilizaci onemocnění. Případ zároveň upozorňuje na důležitost komunikace s pojišťovnami a roli samotného pacienta v procesu schvalování péče.

LITERATURA

1. Fruquintinib (Fruzaqla): Indication: For the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer who have been previously treated with or are not considered candidates for available standard therapies, including fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy; an anti-VEGF agent; an anti-EGFR agent (if RAS wild-type); and either trifluridine-tipiracil or regorafenib: Reimbursement Recommendation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Dec. Report No.: PC0352. PMID: 39869748.
2. Do D, Dedic C, Pinderi V, et al. Fruquintinib for Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer. Am J Ther. 2025;32(3):e278-e283. doi: 10.1097/MJT.0000000000001962.

- PMID: 40338687.
3. Cañellas-Socias A, Sancho E, Batlle E. Mechanisms of metastatic colorectal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024;21(9):609-625. doi: 10.1038/s41575-024-00934-z. Epub 2024 May 28. PMID: 38806657.
4. Singh M, Morris VK, Bandey IN, et al. Advancements in combining targeted therapy and immunotherapy for colorectal cancer. Trends Cancer. 2024;10(7):598-609. doi: 10.1016/j.trecan.2024.05.001. Epub 2024 May 31. PMID: 38821852.
5. Eng C, Dasari A, Lonardi S, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer: safety analysis of FRESKO-2. Oncologist. 2025;30(3):oyae360.

- doi: 10.1093/oncolo/oyae360. PMID: 40163688; PMCID: PMC11957243.
6. Sobrero A, Dasari A, Aquino J, et al. Health-related quality of life associated with fruquintinib in patients with metastatic colorectal cancer: Results from the FRESKO-2 study. Eur J Cancer. 2025;218:115268. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115268. Epub 2025 Jan 29. PMID: 39952149.
7. Candia L, Cervantes A, Martinelli E, et al. Updated treatment recommendations for third and further lines of treatment in advanced colorectal cancer: from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. Ann Oncol. 2025;36(3):342-344. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.015. Epub 2024 Dec 4. PMID: 39643158.