

příčemž preferované volby lze určit na základě molekulárního profilu onemocnění, sledu předchozích režimů a komorbidit (3). Nelze ani opomenout pragmatický, leč velmi důležitý aspekt, kterým je pojišťovna pacienta a doba do její odezvy při žádosti o úhradu léčby přes žádost plátců péče o mimořádnou úhradu dle §16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění, jenž může být neúnosně dlouhá, a i přes řádně dokladovaný přínos žádané léčby negativní. Proti tomu stojí průměrná doba do deteriorace klinického stavu pacienta, jenž může zhatit nejen podání z pohledu lékaře nejlepší terapeutické volby, ale i alternativního postupu, nezatíženého zdlouhavým byrokratickým bojem.

Zatímco u pacientů s mutací BRAF V600E a mikrosatelitovou instabilitou bude preferována sekvence imunoterapie a následně dubletu cetuximab plus enkorafenib, populace s (3) KRAS mutovanými tumory jsou v prvních 2 liniích léčeny dublety chemoterapie na bázi oxaliplatinu a 5-fluorouracilu a irinotekanu s 5-fluorouracilem, obojí v kombinaci s antiangiogenní terapií (3). U pacientů s přítomností cílitelných molekulárních alterací by vždy měla být zvažována terapie odpovídající jejich profilu. Spektrum možných alternativ se neustále rozšiřuje a zahrnuje pacienty s možností rechallenge anti-EGFR u RAS + BRAF wildtype onemocnění, u nichž ctDNA vyloučila přítomnost de-novo perzistující KRAS/NRAS mutace (4–8), HER2 pozitivní onemocnění (9–13), mutace KRAS G12C (14–16), POLE-1/POLD (17) mutace a další vzácnější mutace (18, 19). Nezávisle na těchto možnostech ustanovila studie SUNLIGHT v situaci předléčenosti oxaliplatinou, irinotekanem a 5-fluorouracilem antiangiogenní léčbou

a v případě RAS + BRAF wildtype onemocnění i anti-EGFR terapií nový standard terapie v podobě kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem. SUNLIGHT přirozeně navazuje na výsledky dříve publikované studie RECOURSE (20), v níž léčba trifluridin/tipiracilem vedla ke zlepšení mediánu celkového přežití v porovnání s placebem (7,2 vs. 5,2 měsíce). Přidání bevacizumabu k trifluridin/tipiracilu dále posunulo medián celkového přežití na 10,8 měsíce v porovnání s 7,5 měsíce v rameni se samotným trifluridin/tipiracilem a činí ji doposud nejúčinnější, přesto dobře tolerovanou terapeutickou volbu v molekulárně neselektované populaci pacientů. Zajímavost této kazuistiky vyplývá z charakteristik pacienta – jedná se o pacienta s lokálními metodami neovlivnitelným jaterním postižením. I přes nízkou nádorovou nálož představuje toto orgánové postižení negativní prognostický faktor, jak ukázala post-hoc analýza studie RECOURSE (21). V souladu s tím jsou i velmi čerstvá data z ASCO 2024 potvrzující jaterní postižení jako negativní prognostický faktor (22). Pacienti léčení samotným trifluridin/tipiracilem dosáhli mediánu celkového přežití 6,5 měsíce, zatímco u kombinace s bevacizumabem byl zaznamenán mOS 10,4 měsíce (22). Tyto výsledky poskytují jasné odůvodnění pro nasazení bevacizumabu i poté, když jsme u pacienta dosáhli úspěchu v podobě dvou po sobě jdoucích stabilizací v celkovém trvání 8 měsíců od nasazení trifluridin/tipiracilu. V době vzniku této kazuistiky přesahuje parametr trvání odpovědi u tohoto pacienta 1 rok, přičemž je nutné zdůraznit, že je spojen s mnohem příznivějším profilem vedlejších účinků v porovnání s předchozími terapeutickými liniemi.

Preferenci podání růstových faktorů před redukcí u pacientů preferuji v případě absence jiných nežádoucích příhod dlouhodobě, neboť udržení dávkové denzity je spojeno s lepším celkovým přežitím, jak ukázala metaanalýza z roku 2013 (23). Kontroverzní krok představovalo ukončení režimu FOLFIRI při absenci radiologické progresse poté, co pacient absolvoval v květnu 2023 ERCP s následným poklesem bilirubinu. Jedním z faktorů ovlivňujícím naše rozhodnutí byla elevace enzymů AST a ALT nesouvisejících přímo s obstrukcí žlučových cest, roli hrály i osobní negativní zkušenosti s irinotekanem u pacientů po extenzivních chirurgických výkonech na játrech. Lze si velmi snadno představit jiné rozhodnutí multidisciplinární komise a pokračování v irinotekanovém režimu. Pokračování antiangiogenní terapie ve 2. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu také nabízí více variant; v České republice lze volit mezi bevacizumabem a afliberceptem. Nepřímé srovnání mezi těmito preparáty vycházející ze studie ML18147 (24) a studie VELOUR (25) však ukazuje v podstatě stejnou redukci rizika úmrtí (0,81 vs. 0,817), stejný rozdíl v celkovém přežití (1,4 vs. 1,5 měsíce). U afliberceptu však byla zaznamenána podstatně vyšší incidence hypertenze včetně hypertenze G3–4 (19% vs. 2%) nebo průjmu (19,3% vs. 10%) a osobně z těchto důvodů preferuji pokračování v léčbě bevacizumabem. Příznivý efekt trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem může také souviset s nízkou nádorovou náloží, jak naznačila explorativní analýza studie RECOURSE (21) z roku 2020. V souhrnu však tento případ ukazuje dobrou snášenlivost, snadno zvladatelný profil vedlejších účinků a schopnost dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění.

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Brno: Masarykova univerzita; 2005. [cit. 2024-6-12]. Available from: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007].
- Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. The New England Journal of Medicine. 2023;388(18):1657-1667.
- Yoshino T, Cervantes A, Bando H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2023;8(3):101558. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101558. Epub 2023 May 24. PMID: 37236086; PMCID: PMC10220270
- Siravegna G, Bardelli A. Failure is not final: ctDNA-guided rechallenge therapy in colorectal cancer. Annals of Oncology. 2019;30(2):157-159.
- 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;5:343-350.
- 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;7:1529-1535.
- Ciardello D, Martinelli E, Troiani T, et al. Anti-EGFR Rechallenge in Patients With Refractory ctDNA RAS/BRAF wt Metastatic Colorectal Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial. JAMA Netw Open. 2024;7(4):e245635. doi:10.1001/jama-networkopen.2024.5635.
- 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.
- Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17:738-746.
- Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: an updated report from MyPathway, a multicentre, open-label, phase 2a multiple basket study. Lancet Oncol. 2019;20:518-530.