

Amerikou s 18 % pacientů a 9 % zastoupení asijské populace. Ve studiové populaci byli pacienti předléčení anti-VEGF terapií 96 %, a anti-EGFR terapií v 39 %, což korespondovalo s 37 % zastoupením RAS wildtype onemocnění. BRAF mutace byla přítomna u 2,4 % a MSI/dMMR u 1,3 % pacientů. Medián předchozích léčebných linií činil 4 (3–6), přičemž 52 % pacientů před vstupem do studie podstoupilo terapii samotným trifluridin/tipiracilem, 8 % pak samotným regorafenibem a 39 % pak oběma léčiv.

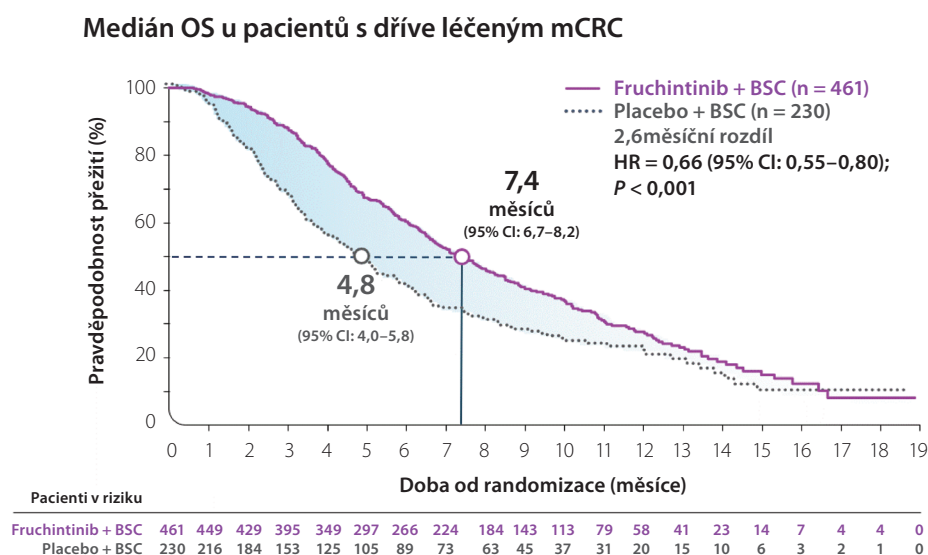
Léčba fruchintinibem byla v porovnání s placebem spojena se statisticky signifikantním prodloužením mediánu celkového přežití na 7,4 měsíce oproti 4,8 měsíce u placeba, a došlo tudíž k 34 % snížení rizika úmrtí (HR 0,66, CI 0,55–0,80), $p < 0,0001$ (Graf 1). Také v dalších parametrech bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení; medián přežití bez progresu činil v rameni s fruchintinibem 3,7 měsíce, u placeba 1,8 měsíce, léčba fruchintinibem byla spojena s 68 % snížením rizika progresu onemocnění (HR 0,32, CI 0,27–0,39, $p < 0,0001$). Podskupinové analýzy přežití bez progresu ukázaly konzistentní efekt napříč všemi zkoumanými podskupinami. Podskupinová analýza celkového přežití pak také prokázala efekt ve většině podskupin, kromě těch s velmi malými počty pacientů. Zásadní je potvrzení profitu fruchintinibu u pacientů předléčených anti-VEGF preparáty (HR 0,683 (0,565–0,827)) a také v situaci předchozí léčby jak samotným trifluridin/tipiracilem, tak i trifluridin/tipiracilem a regorafenibem. Podskupina předléčená samotným regorafenibem čítala velmi malý počet (58) pacientů, čímž lze vysvětlit absenci signifikantního benefitu. Nejčastější odpověď na léčbu fruchintinibem byla stabilizace onemocnění, která byla zaznamenána u 54 % pacientů v aktivním rameni, zatímco v rameni s placebem nastala u 16 % pacientů. Nebyly reportovány žádné kompletní odpovědi v žádné z léčebných ramen a parciální odpověď byla popsána u 2 % pacientů v aktivním rameni a žádného pacienta s placebem. Kontroly onemocnění bylo dosaženo u 56 % pacientů s fruchintinibem a 16 % pacientů s placebem. Pozoruhodné je trvání odpovědi na léčbu fruchintinibem, jenž činilo 10,7 měsíce, oproti 2,1 měsícům u placeba. Bezpečnostní profil fruchintinibu byl v souladu s výsled-

ky předchozích studií, nejčastější nežádoucí příhody (Tab. 2) zahrnovaly arteriální hypertenzi, astenii, průjem a hand-foot syndrom. Proteinurie byla zaznamenána u 18 % pacientů, avšak pouze u 2 % dosáhla závažnost grade ≥ 3 , pokles ejekční frakce levé komory byl zaznamenán u 1 % pacientů, čímž se nelišil od kontrolního ramene s placebem s 1 % výskytu. Perforace gastrointestinálního traktu byly zaznamenány u 4 % pacientů, z toho u 2 % grade ≥ 3 . V rameni s fruchintinibem došlo k přerušení dávky v důsledku nežádoucích příhod u 47 % pacientů, zatímco redukce dávky byla provedena u 24 % pacientů, a to z důvodu hand-foot syndromu, arteriální hypertenze a astenie. Podíly pacientů, kteří ukončili léčbu v důsledku nežádoucích příhod, byly v obou ramenech obdobné (21 % při fruchintinibu vs. 20 % u placeba).

Závěr

Antiangiogenní terapie se v léčbě kolorektálního karcinomu úspěšně uplatňuje již od roku 2004, kdy kombinace bevacizumabu s chemoterapií v první linii léčby prokázala zlepšení celkového přežití (8). Potvrzení benefitu přinesly také studie v druhé (9–11) a třetí linii (12) léčby metastatického onemocnění. Pozoruhodné jsou však účinky fruchintinibu v rámci tyrosinkinázových inhibitorů, které jsou u této diagnózy zastoupeny pouze regorafenibem na základě výsledků studie CORRECT (13). Naproti tomu řada dalších studií s jinými zástupci tyrosinkinázových inhibitorů zahrnující axitinib (14), sorafenib (15) nebo sunitinib (16) nepřinesla důkazy o účinnosti. Mechanismus účinku fruchintinibu zaměřený na inhibici VEGFR 1–3 s potlačenou tyrosinkinázovou aktivitou na jiných receptorech

Graf 1. Medián celkového přežití



Tab. 2. Shrnutí nejvýznamnějších nežádoucích příhod ve studii FRESKO-2

Nežádoucí účinky vyskytující se u ≥ 15 % pacientů ve FRESKO-2				
Nežádoucí účinek	Fruchintinib + BSC (n = 456)		Placebo + BSC (n = 230)	
	Všechny stupně (%)	Stupně 3/4 (%)	Všechny stupně (%)	Stupně 3/4 (%)
Hypertenze	37	14	9	1
Astenie	34	8	23	4
Snížená chuť k jídlu	27	2	17	1
Průjem	24	4	10	0
Hypotyreóza	21	<1	<1	0
Únava	20	4	16	1
Syndrom ruka-noha	19	6	3	0
Bolest břicha	18	3	16	3
Nauzea	17	1	18	1
Proteinurie	17	2	5	1
Zácpa	17	<1	10	0
Porucha hlasu	16	0	5	0
Stomatitida	15	2	3	<1