

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-