

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 léčení 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,