

Od první volby k vyšším liniím: jak optimálně vystavět sekvenční léčbu mCRC

Na současné principy a perspektivy sekvenční terapie metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) se v rámci odborného programu 49. ročníku Brněnských onkologických dnů zaměřilo vzdělávací sympozium podpořené společností Servier. Diskutovány byly klíčové prognostické a prediktivní biomarkery, strategie „continuum of care“, která umožňuje využít všechny dostupné léčebné možnosti, aby pacienti mohli žít déle a s co nejlepším kvalitou života, ale i nová klinická data, která potvrzují přínos kombinace trifluridin/tipiracil + bevacizumab v pozdějších liniích.

Podle recentních údajů jsou ročně diagnostikovány přibližně dva miliony nových případů CRC a téměř milion pacientů umírá (Ferlay et al., GLOBOCAN 2022). V ČR se u mužů i žen jedná o druhý nejčastější zhoubný nádor a o druhou nejčastější příčinu úmrtí v důsledku malignity, nicméně v posledních letech incidence mírně klesá a mortalita stagnuje (www.svod.cz). „V horizontu dvaceti let však na celosvětové úrovni očekáváme výrazný nárůst jak incidence, tak mortality,” naznačil úvodem MUDr. Radim Němeček, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, s tím, že asi u čtvrtiny pacientů je metastatické onemocnění přítomno již při diagnóze a u dalších 25–40 % se vyvine následně.

Poznej svého nepřítele!

„Pokud bychom měli léčbu mCRC přirovnat k bitvě, pak už od starověku platilo, že je velmi důležité znát svého nepřítele. V našem případě to znamená znát rozsah nádorového onemocnění, dynamiku růstu, přítomnost symptomů, histologický typ, grading, nádorové a molekulární biomarkery a také lokalizaci primárního tumoru,” poznamenal MUDr. Němeček. Stejně tak je ale nutné znát pacienta – jeho celkový stav, komorbiditu, očekávání a preference a další související faktory.

„Naprostou stěžejní roli v léčbě mCRC hrají molekulární biomarkery, které přinášejí zásadní informace o tom, koho máme před sebou. U všech pacientů bychom měli vyšetřovat mutační status RAS a BRAF, přítomnost mikrosatelitní nestability, HER2 amplifikaci a také deficit enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy, tedy varianty genu DPYD,” zdůraznil MUDr. Němeček. V této souvislosti při-

pomněl publikaci Taieba et al. (Drugs 2019) o tom, že asi 50 % jedinců s mCRC má mutaci onkogenu RAS (KRAS, NRAS), která je spojena s horší prognózou a rezistencí k anti-EGFR terapii. U 2–4 % se pak nachází specificky mutace KRAS^{G12C}, pro kterou je k dispozici cílená léčba. Dalším důležitým markerem je BRAF, především mutace V600E, jež je identifikována asi u 10 % pacientů. Má jednoznačně nepříznivý prognostický význam spojený s výrazně kratším celkovým přežitím (OS) a rychlou deteriorací stavu po progresi na první linii. Ani u těchto pacientů nefunguje anti-EGFR terapie – ať podávaná samostatně, nebo v kombinaci s chemoterapií –, efektivní jsou naopak inhibitory BRAF v kombinaci právě s anti-EGFR. Zhruba 5 % pacientů s mCRC má nádor s mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H), kdy vzniká více mutací. Tito nemocní prakticky nereagují na standardní chemoterapii, ale naopak velmi dobře odpovídají na imunoterapii checkpoint inhibitory. Zhruba stejný je pak podíl tumorů s amplifikací či mutací HER2, která je rovněž nepříznivým prognostickým faktorem, přičemž pacienti neprofitují z anti-EGFR terapie, ale mohou reagovat na anti-HER2 léčbu ideálně v kombinaci s konjugáty protilátka-léčivo. A nelze opomenout ani cca 5 % pacientů s mCRC, kteří mají deficit enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy, jenž vede k těžké toxicitě při podání 5-fluorouracilu (5-FU). „Testování tohoto defektu je dnes povinné a musíme ho provést před zahájením terapie,” zdůraznil MUDr. Němeček.

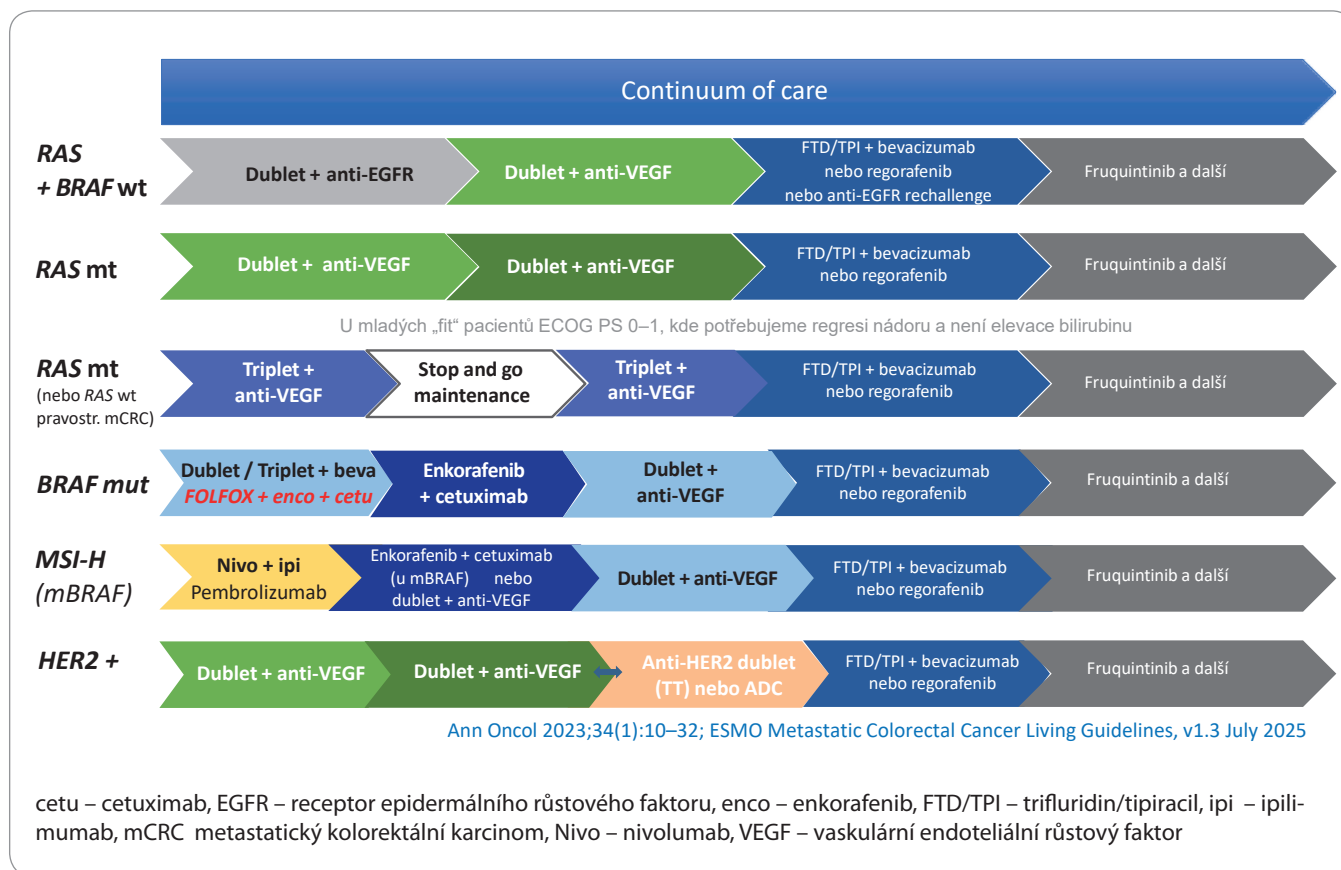
Dalším faktorem, který ovlivňuje prognózu i volbu léčebné strategie, je lokalizace primárního tumoru. Zhruba třetina jedinců s mCRC má nádory pra-

vostranné a dvě třetiny levostranné. „Pravostranné nádory mají odlišnou kancerogenezi, cévní zásobení i mikrobiom, častěji nesou mutace KRAS, BRAF či MSI-H, častěji metastazují do peritonea a jejich prognóza je horší. Jsou zároveň negativně prediktivní pro podávání anti-EGFR terapie,” vysvětlil MUDr. Němeček. Naopak levostranné nádory mají příznivější prognózu, v případě RAS/BRAF wild-type je vysoce účinná anti-EGFR léčba v kombinaci s dubletem chemoterapie.

Klíčové je znát také celkový stav pacienta, jeho věk a komorbiditu, tedy zda je „fit“, nebo „unfit“ pro intenzivní léčbu. Jedinci, kteří nejsou schopni absolvovat kombinovanou chemoterapii, by měli dostat monoterapii, případně s přidáním bevacizumabu, nebo nejlepší podpůrnou léčbu. „Naopak u těch, kteří jsou fit, se rozhodujeme podle rozsahu nádorového onemocnění. Pacienti s iniciálně, nebo potenciálně resekabilním nádorem jsou léčeni podle pravidel pro oligometastatické onemocnění. Jejich léčba se diskutuje v rámci multidisciplinárního týmu,” připomněl MUDr. Němeček a dodal, že v případě iniciálně neresekabilního mCRC jsou stanovovány molekulární markery a na základě výsledků je zahájena systémová terapie. V současnosti je přitom k dispozici poměrně široké léčebné armamentarium.

Princip „continuum of care“ jako základ terapie mCRC

Podle aktuálních guidelines ESMO 2025 je základem terapie mCRC princip „continuum of care“, který spočívá v postupném využívání všech dostupných účinných léčiv. Cílem optimální sekvenční léčby je nabídnout pacientovi nejen maximální terapeutický benefit v podobě



Obr. 1. Možné léčebné sekvence – continuum of care.

prodloužení OS či přežití bez progresu (PFS), ale také zachování co nejlepší kvality života. Pokud se týká první linie léčby neresekabilního mCRC (obr. 1), evropská doporučení uvádějí, že u nádorů:

- s RAS a BRAF wild-type je modalitou volby dublet chemoterapie + anti-EGFR terapie (u pravostranných nádorů, pokud není cílem regrese, je preferován dublet chemoterapie nebo triplet chemoterapie ± bevacizumab);
- s mutací RAS je modalitou volby dublet/triplet chemoterapie ± bevacizumab;
- s mutací BRAF je modalitou volby dublet chemoterapie ± bevacizumab (u pravostranných nádorů ev. triplet chemoterapie ± bevacizumab)
- s MSI-H je modalitou volby pembrolizumab, nebo nivolumab + ipilimumab,
- s mutací či amplifikací HER2 je modalitou volby dublet chemoterapie ± bevacizumab.

Terapie po progresi a v dalších liniích vychází z předlécenosti pacienta (obr. 1). Do konceptu sekvenční léčby se ve třetí,

resp. čtvrté linii mCRC pevně zařadila kombinace perorálně podávaného trifluridinu/tipiracilu (FTD/TPI) s bevacizumabem. Tato terapie je dobře tolerována, vede k lepší kontrole onemocnění a prodlužuje přežití, čímž významně rozšířila léčebné možnosti v pozdějších liniích.

Sekvenční léčba mCRC v roce 2025 tedy stojí na detailním poznání biologických charakteristik nádoru i pacienta a na promyšleném využívání všech dostupných terapeutických modalit. „Je potřeba stále opakovat, že čím dříve molekulární biomarkery vyšetříme, tím lépe. Jen tak můžeme včas získat zásadní prognostické a prediktivní informace,“ uzavřel MUDr. Němeček.

Za hranicí druhé linie

Tomu, jaké jsou možnosti léčby mCRC po progresi na druhou linii, se v dalším vystoupení podrobněji věnoval prof. Gerald Prager, PhD., z Medizinische Universität Wien, Rakousko. Připomněl, že data ze studie FIRE-3 (Modest et al., JCO 2015) už před lety ukázala, že zhruba 45 % pa-

cientů s mCRC se dostane k léčbě ve třetí linii. „I mimo rámec klinických studií dnes pozorujeme, že zhruba polovina nemocných, někdy i více, je v dostatečně dobrém stavu, aby pozdější linii léčby podstoupila. Proto musíme od samého začátku myslet na sekvenci terapie – už volba první linie určuje, co můžeme nabídnout v liniích dalších,“ konstatoval s tím, že v první linii je hlavním cílem dosažení hluboké odpovědi a dlouhého období bez nádorové zátěže. V případě metastatického stádia a druhé nebo třetí linie se pak priority posouvají směrem k prodloužení doby přežití a udržení kvality života.

„Ať už se podíváme na kterýkoli molekulární subtyp mCRC, ve třetí linii máme dnes jednu jasnou volbu – a tou je kombinace FTD/TPI + bevacizumab,“ zdůraznil prof. Prager a zmínil se v této souvislosti o klinickém hodnocení fáze III SUNLIGHT, jehož výsledky publikoval v NEJM 2023.

Do studie bylo zařazeno 492 dospělých jedinců s histologicky potvrzeným mCRC, kteří měli výkonnostní stav

ECOG PS 0–1 a známý mutační status RAS a kteří již absolvovali dvě předchozí linie léčby zahrnující FU, oxaliplatinu, irinotekan, anti-VEGF terapii a u RAS wild-type také anti-EGFR protilátky. Randomizování byli v poměru 1 : 1 k podávání FTD/TPI v monoterapii, nebo v kombinaci s bevacizumabem. „Co se týká primárního cíle, tedy celkového přežití, výsledky byly jednoznačné – přidání bevacizumabu vedlo k 39% snížení rizika úmrtí,“ poznamenal prof. Prager s tím, že medián OS činil 10,8 vs. 7,5 měsíce ve prospěch kombinace (HR 0,61; $p < 0,001$). „Důležité je, že v kontrolní skupině nebylo podáváno placebo, ale aktivní léčba – tedy samotný FTD/TPI. To je rozdíl oproti většině studií v pozdních liniích mCRC,“ dodal. Přínos kombinované léčby FTD/TPI + bevacizumab v podobě prodloužení OS byl přitom konzistentní napříč všemi předdefinovanými podskupinami, ať už jde o věk, pohlaví, výkonnostní stav, lokalizaci primárního tumoru, počet metastaticky postižených oblastí, dobu od stanovení diagnózy do první metastázy nebo o status RAS. „To znamená, že kombinace funguje u všech pacientů, ať už mají nádor s mutací RAS, nebo nikoli,“ komentoval prof. Prager.

Pokud jde o sekundární cíle, v případě PFS se křivky oddělily již velmi brzy a zůstávaly oddělené po celou dobu sledování, přičemž medián PFS byl při podávání kombinace více než dvojnásobný – konkrétně 5,6 vs. 2,4 měsíce (HR 0,44; $p < 0,001$). Další analýzy sekundárních cílů ukázaly, že kombinovaná léčba FTD/TPI + bevacizumab zpomaluje zhoršení výkonnostního stavu z ECOG PS 0–1 na ≥ 2 (9,3 vs. 6,3 měsíce; $p < 0,001$) a významně zvyšuje míru kontroly onemocnění (69,5 vs. 41,9 %) i celkovou četnost odpovědí (6,1 vs. 1,2 %) (Prager, *N Engl J Med* 2023; EMA Lonsurf-H-C-003897-II-0026: EPAR-Assessment report-Variation, 11/09/23).

Z hlediska bezpečnosti byla kombinace FTD/TPI + bevacizumab dobře tolerována, přičemž z nežádoucích účinků se častěji vyskytovaly neutropenie, nauzea, únava či hypertenze, které však byly zvládnutelné. Kombinovaná léčba přitom nevedla k vyššímu výskytu febrilní neutropenie. „Klíčová je u našich pacientů kvalita života – a dobrou zprávou

je, že pokud je léčíme účinněji, zůstává zachována. Jinými slovy, kombinace s bevacizumabem vykazuje lepší výsledky ve všech parametrech celkového zdravotního stavu, které byly součástí hodnocení,“ konstatoval prof. Prager s odkazem na recentní subanalýzu studie SUNLIGHT (Taieb et al., *Clin Colorectal Cancer* 2025).

Důležitá data taktéž poskytla post hoc analýza zaměřená na klinické prognostické faktory (Tabernero et al., *ESMO* 2024, Poster 527P) – nabízí se totiž otázka, zda přidání bevacizumabu přináší benefit pouze jedincům s příznivou prognózou. Pacienti byli proto rozděleni do skupiny s dobrou prognózou, definovanou nízkou nádorovou zátěží a méně agresivním, indolentním průběhem onemocnění (1–2 metastatické lokality, doba od stanovení diagnózy do první metastázy ≥ 18 měsíců), přičemž podskupina jedinců bez jaterních metastáz byla označena jako „best“, tedy s nejlepší prognózou. Do skupiny se špatnou prognózou pak patřili nemocní se třemi a více metastatickými lokalitami a rychle progredující onemocněním, kdy se první metastatické ložisko objevilo do 18 měsíců od diagnózy.

„Výsledky ukázaly, že všechny skupiny měly z přidání bevacizumabu významný prospěch. Dokonce i nemocní s vysokou nádorovou zátěží a rychlou progresí,“ komentoval prof. Prager a upřesnil, že u pacientů se špatnou prognózou došlo při podávání FTD/TPI + bevacizumab ve srovnání s monoterapií FTD/TPI ke snížení rizika úmrtí o 45 % (HR 0,55), u těch s dobrou prognózou o 21 % (HR 0,79). Ještě zřetelněji je přínos kombinace patrný u PFS, kdy ve skupině se špatnou prognózou činil medián 4,8 vs. 2,1 měsíce (HR 0,44) a ve skupině s dobrou prognózou 6 vs. 3,7 měsíce (HR 0,46).

Klinicky významný benefit přidání bevacizumabu k FTD/TPI

Závěrem svého vystoupení se prof. Prager zamýšlel nad tím, co pro pacienty s refrakterním mCRC představuje klinicky významný benefit. „Mnoho odborných společností se tím zabývalo – ASCO např. uvádí, že by mělo jít o prodloužení OS minimálně o 3–5 měsíců a HR nižší než 0,65, podobná kritéria zmiňuje i ESMO. Konsenzuální stanovisko *Colorectal Can-*

cer Canada je v tomto ohledu opatrnější a považuje za klinicky významný přínos již prodloužení OS alespoň o 2 měsíce a HR nižší než 0,75,“ připomněl prof. Prager s odkazem na práci Fakiha et al., publikovanou v *ESMO Open* 2024, a dodal: „Pokud se zde podíváme na všechny dostupné terapeutické možnosti třetí linie a srovnáme je s těmito kritérii, pak jim plně vyhovuje pouze kombinace FTD/TPI + bevacizumab. A to je podle mě silný argument ve prospěch jejího použití v klinické praxi.“

To se ostatně odráží i v aktualizovaných guidelines ESMO, která tuto kombinaci jasně uvádějí u všech molekulárních podtypů mCRC jako standard třetí linie s úrovní důkazů a silou doporučení IA a s vysokým skóre klinického přínosu. „Jelikož více než 95 procent pacientů s mCRC nemá ve třetí a pozdějších liniích dostupný terapeuticky ovlivnitelný molekulární cíl, představuje nasazení FTD/TPI + bevacizumab reálnou a široce využitelnou možnost pro většinu nemocných. A ano, všechny nové léky, které přijdou, se s ní budou muset poměřovat,“ naznačil prof. Prager.

Kazuistika s FTD/TPI + bevacizumab aneb cesta k regresi onemocnění v pozdní linii

Jak posléze uvedla prof. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D., z Onkologické kliniky LF UP a FN Olomouc, klíčová role FTD/TPI + bevacizumab v pozdní linii léčby mCRC byla opakovaně diskutována na národní i mezinárodní úrovni. „Pro klinickou praxi je podstatné, že tato kombinace je doporučována i naší odbornou společností jako léčba po první progresi onemocnění. Je však i variantou po progresi druhé, a dokonce může být zvažována po progresi třetí – samozřejmě u pacienta, který splňuje daná kritéria, je stále v dobrém celkovém stavu a motivovaný k onkologické léčbě,“ dodala s odkazem na Modrou knihu České onkologické společnosti ČLS JEP, aktualizovanou v březnu letošního roku.

Guidelines ESMO 2025, týkající se nových doporučení pro terapii „fit pacientů“ s mCRC od třetí linie, označují kombinaci FTD/TPI + bevacizumab za

variantu číslo jedna, a to bez ohledu na mutační status tumoru. „Podle evropských guidelines je tato kombinace hodnocena na vysoké úrovni důkazů a získala skóre 4 z 5 na škále klinického přínosu. To považuji za velmi vysoké hodnocení – zejména po druhé a vyšší linii léčby,” doplnila prof. Mohelníková Duchoňová s tím, že tato strategie nabízí jednoznačný benefit i výrazně předlženým jedincům. Otázkou k diskusi podle ní zůstává definice „fit pacienta“, která je v klinické praxi velmi subjektivní a závislá na posouzení konkrétního onkologa.

„Pro dnešní přednášku jsem nicméně zvolila kazuistiku pacienta, který je zcela neoddiskutovatelně fit a zároveň značně předlžený,” poznamenala prof. Mohelníková Duchoňová. Jednalo se o 67letého muže, bez závažných komorbidit, nekuřáka, s minimální farmakologickou anamnézou. V červnu 2020 začal pozorovat krev ve stolici, přičemž kolonoskopie v uherskohradištské nemocnici odhalila tumor rektosigmatu, histologicky adenokarcinom. Do září absolvoval neoadjuvantní chemoradioterapii s kapecitabinem na oblast tumoru v 27 frakcích. Bohužel kontrolní PET/CT o měsíc později prokázalo hypermetabolismus glukózy nejen v oblasti sigmatu, ale také ve třech jaterních ložiscích. Plánovaný resekční výkon byl tudíž zrušen a pacient byl odeslán na pracoviště prof. Mohelníkové Duchoňové.

Na základě molekulárně genetického vyšetření se ukázalo, že tumor nevykazoval MSI, nebyla prokázána mutace BRAF ani exprese HER2, přítomna však byla mutace RAS^{G12V}. „Proto jsme v listopadu 2020 zahájili indukční chemoterapii mFOLFOX6 s bevacizumabem. Po šesti cyklech byla na PET/CT vyšetření zjištěna regrese primárního tumoru i kompletní regrese jaterních metastáz,” komentovala prof. Mohelníková Duchoňová. V květnu 2021 pacient podstoupil resekci rektosigmatu a pooperační chemoterapii mFOLFOX6 (6 cyklů do srpna 2021), poté byl dispenzarizován v kompletní remisi.

V listopadu 2022, tedy po roce a třech měsících, bylo vzhledem k elevaci CEA doplněno CT vyšetření, které odhalilo dvě nová, poměrně objemná jaterní ložiska. Nasazena byla druhá linie léčby FOLFIRI s afliberceptem. „Při pravidel-

ných přeshetřeních jsme neviděli žádný zásadní efekt, jen drobné známky regrese,” dodala prof. Mohelníková Duchoňová s tím, že se jednalo o stabilní onemocnění. Vzhledem k motivovanosti pacienta byla zvažována resekce reziduálních jaterních ložisek, avšak pooperační chirurg popsal čtyři metastázy a hemihepatektomií nebylo možné provést. Od července 2023 byla zahájena třetí linie léčby XELOX/FOLFOX, pro intolanci kapecitabinu bylo pokračováno pouze v režimu mFOLFOX6 – a to až do dubna následujícího roku.

„Vyšetření CT neprokázalo progresi, pro toxicitu však už nebylo možné v chemoterapii pokračovat dále,” naznačila prof. Mohelníková Duchoňová. „S ohledem na nízkou účinnost předchozí terapie FOLFIRI jsme se rozhodli nepokračovat v monoterapii 5-FU a požádali jsme o schválení kombinace FTD/TPI + bevacizumab podle paragrafu 16. Léčba byla schválena a v červnu 2024 zahájena čtvrtá linie,” popsala. Výsledky byly jednoznačně příznivé – pacient, v té době již 71letý, na podání FTD/TPI + bevacizumab okamžitě zareagoval. Biochemicky došlo k poklesu markerů a po třech cyklech potvrdilo CT vyšetření parciální regresi a zmenšení objemu metastáz o 35 %. Tento efekt přetrval 10,5 měsíce do dubna letošního roku. Klíčovým aspektem byla výborná tolerance. „Pacient neměl žádnou významnou toxicitu, nebylo nutné léčbu přerušovat, byl bez bolesti i bez ztráty hmotnosti, naopak byl aktivní a cestoval. A to bylo pro něj asi nejpodstatnější,” zdůraznila přednášející dobrou kvalitu života. Po ukončení čtvrté linie pacient pokračuje od června 2025 v léčbě fruchintinibem, klinicky je ve stavu PS1 a s biochemickou odpovědí.

Prof. Mohelníková Duchoňová zařadila kazuistiku i do kontextu výsledků post hoc analýzy studie SUNLIGHT podle prognostických faktorů, přičemž zmiňovaný pacient by patřil do dobré prognostické skupiny. Zopakovala, že kombinace FTD/TPI + bevacizumab prokázala oproti monoterapii signifikantní prodloužení PFS v obou prognostických skupinách. Co se týká OS, zajímavé – a poněkud kontroverzní – je, že v případě dobrých prognostických charakteristik nebyl rozdíl mezi oběma léčebnými rameny až

tak výrazný. Naproti tomu u pacientů se špatnými prognostickými faktory statisticky signifikantní byl, ve prospěch kombinace FTD/TPI + bevacizumab „Je proto otázkou, zda mají původní prognostické charakteristiky u této terapie opravdu prognostický význam,” poznamenala s tím, že prediktivní význam si zřejmě zachovávají.

Závěrem pak prof. Mohelníková Duchoňová shrnula, že kombinace FTD/TPI + bevacizumab představuje účinnou a dobře tolerovanou možnost i ve čtvrté linii léčby. „U vysoce předlženého pacienta, který zůstává v dobré kondici a je motivovaný, může tato kombinace přinést významný klinický benefit – a dokonce otevřít prostor pro další následné terapie.”

Reálná praxe podporuje výsledky studie SUNLIGHT

Dva roky zkušeností s kombinační léčbou FTD/TPI + bevacizumab v reálné praxi sdílel v závěrečném vystoupení MUDr. Stanislav Batko z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Jak zdůraznil úvodem, publikováno bylo několik „real world” studií z nejrušnějších zemí – ze Severní Ameriky, z Evropy i Asie – a všechny potvrzují výsledky konzistentní se studií SUNLIGHT. To znamená významné prodloužení OS, které se pohybuje okolo jednoho roku, v některých případech i déle.

Jako příklad MUDr. Batko uvedl dosud největší studii srovnávající klinické výsledky pacientů léčených monoterapií FTD/TPI a kombinací FTD/TPI + bevacizumab v reálných podmínkách (Nusrat et al., ASCO GI 2025). Jednalo se o retrospektivní soubor z Memorial Sloan Kettering Cancer Center v New Yorku zahrnující data od více než 3600 pacientů s mCRC, přičemž 529 z nich bylo léčeno kombinací FTD/TPI + bevacizumab. Ukázalo se, že medián OS činil 9,4 měsíce, zatímco na monoterapii to bylo 6,4 měsíce (HR = 0,68; p < 0,0001). „Tříměsíční rozdíl v celkovém přežití mezi oběma rameny je v souladu se studií SUNLIGHT,” komentoval MUDr. Batko. Ještě významnějšího rozdílu v mediánu OS bylo dosaženo v retrospektivní observační studii z Texasu (Richards et al., ASCO GI 2025), konkrétně 11,6 měsíce u kombi-

nace oproti 6,2 u monoterapie (HR 2,1; $p < 0,001$). Zařazeno bylo 265 pacientů s mCRC – léčba FTD/TPI u nich byla používána převážně ve třetí nebo čtvrté linii, ve dvou třetinách v kombinaci s bevacizumabem.

Důležitá data přinesla také multicentrická studie BeTAS (Martinez Lago et al., ASCO 2025), která sledovala téměř 400 pacientů s mCRC z 18 nemocnic. Cílem bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost FTD/TPI + bevacizumabu s ohledem na vstupní prognostické faktory. Z výsledků vyplynulo, že ve skupině s nejlepší, resp. dobrou, resp. špatnou prognózou vyšel medián OS 18,3, resp. 12,8, resp. 7,5 měsíce. „To jsou opravdu povzbudivé výsledky, a to i pro pacienty s velmi agresivním průběhem onemocnění,“ podotknul MUDr. Batko s tím, že z kombinace FTD/TPI + bevacizumab profitovali i jedinci s výkonnostním stavem ECOG PS 1, nebo s neutropenií stupně 3–4, kteří měli výrazně delší OS v porovnání s těmi bez neutropenie (17,7 vs. 8,1 měsíce; $p < 0,0001$).

První zkušenosti v Motole potvrzují přínos FTD/TPI + bevacizumab

„Když se podíváme na naši vlastní zkušenost, reálně jsme mohli kombinaci FTD/TPI + bevacizumab začít plošně nasazovat vhodným pacientům až od ledna loňského roku,“ připomněl MUDr. Batko a dodal, že do července 2025 na jeho pracovišti léčili 54 jedinců s mediánem věku 67 let (rozmezí 40–84 let) – 21 obdrželo monoterapii FTD/TPI a 33 kombinaci FTD/TPI + bevacizumab. V naprosté většině případů šlo o pacienty ve třetí linii (90,8 %), ale našli se i starší nemocní, kteří dostali kombinaci už v linii druhé (5,5 %), a nemocní s BRAF mu-

tacemi, kteří ji dostali až v linii čtvrté (3,7 %). Důvody pro nepodání bevacizumabu byly podle MUDr. Batka především klinické, kdy se jednalo se o křehké nemocné, v horším biologickém stavu, s anamnestickými nebo přítomnými příznaky či po tromboembolických příhodách.

„Naše data zatím stále zrají. To znamená, že ještě nejsou definitivní, a u řady jedinců jsme museli přistoupit k cenzoringu,“ komentoval MUDr. Batko s tím, že událost OS nastala teprve u 46 % pacientů, událost PFS pak u 82 %. Zajímavé podle něj je, že v motolském souboru identifikovali takřka u 11 % případů mutaci BRAF V600E, což je vyšší podíl, než by se dalo očekávat vzhledem k agresivitě tohoto podtypu. Dále byla u 5,4 % pacientů detekována mutace KRAS^{G12C}, přičemž ani jeden prozatím nedostal cílenou léčbu inhibitory KRAS^{G12C}. „Tu máme v záloze pro další linii,“ naznačil MUDr. Batko a dodal, že pouze jeden nemocný měl MSI/dMMR tumor. Čtvrtá linie léčby byla podána u 30 % jedinců s ukončenou léčbou, nejčastěji byl indikován fruchintinib.

Pokud jde o podskupinu pacientů léčených monoterapií FTD/TPI, zhruba třetina měla velmi agresivní průběh onemocnění, rychle progredovala, a naopak třetina patřila k dlouhodobým respondérům. Při době sledování 20 měsíců (cenzoring k 1. 9. 2025) činil medián OS 5,77 měsíce. „Je to výsledek o něco horší než v registrační studii, ale musíme si uvědomit, že se jednalo o neselektované pacienty, často s komorbiditami a v horším stavu,“ konstatoval MUDr. Batko. Zároveň však upozornil, že medián OS od diagnózy metastatického onemocnění se vyšplhal na 34,8 měsíce, to znamená téměř na tři roky: „Myslím si, že v celko-

vém kontextu, i s přihlédnutím k identifikovaným mutacím, jsou to docela hezká data,“ dodal MUDr. Batko.

Co se týká podskupiny léčené kombinací FTD/TPI + bevacizumab, více než polovinu tvořili pacienti s prognózou špatnou, třetinu s dobrou a přibližně 12 % mělo nejlepší prognostické charakteristiky. „Navzdory krátké době sledování a nutnosti cenzoringu můžeme pozorovat prodloužení mediánu OS na 8,17 měsíce, nicméně mezi jednotlivými pacienty je poměrně velký rozptyl – od necelého půl roku až po téměř dva roky,“ komentoval MUDr. Batko. Dodal, že u jedinců se špatnou prognózou činil medián OS 6,08 měsíce, ale i v této podskupině byla nemalá část dlouhodobých respondérů. U pacientů s dobrou prognózou dosáhl medián OS 11,66 měsíce, což je výsledek obdobný jako ve studii SUNLIGHT či v „real-world“ studiích z reálné klinické praxe. „Když se podíváme na celkové přežití od diagnózy metastatického onemocnění, vychází nám medián 38,76 měsíce. Dvě třetiny této podskupiny přitom přežijí déle než tři roky, ačkoli byli silně předléčeni. A je pravděpodobné, že se tento výsledek bude dále zlepšovat, což považuji za velmi povzbudivé s ohledem na fakt, že se jedná o molekulárně neselektovanou populaci,“ zdůraznil MUDr. Batko.

Ačkoli jsou tedy motolská data zatím „nezralá“, již nyní potvrzují, že kombinace FTD/TPI + bevacizumab poskytuje lepší výsledky než monoterapie a přináší benefit v podobě prodloužení OS všem pacientům s mCRC bez ohledu na výchozí prognostické faktory a charakteristiky nádoru.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf*

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE***: V kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové léčby zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látky a/nebo anti-EGFR látky**. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávána jednou za 2 týdny**. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: *Útlum kostní dřeně*: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita*: antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin*: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater*: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie*: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Pomocné látky*: laktosa. **INTERAKCE***: Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA***: Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií**. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: *Velmi časté*: Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. *Časté*: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinemie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté*: Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestezie, letargie, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plícní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glositida, onemocnění zubů, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárně-plantární erytrodysestezie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepříjemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Vzácné***: Infekce enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestezie, hyperestezie, hypostezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápach z úst, bukalní polyp, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. *Post-marketingové zkušenosti*: hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf