

Realita léčby kolorektálního karcinomu v roce 2024

Satelitní sympozium konané v rámci programu letošních Brněnských onkologických dnů s podporou společnosti Servier podrobně zmapovalo aktuální možnosti léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Ta prošla během posledních let velmi dynamickým vývojem.

Jak připomněl úvodem MUDr. Stanislav Batko z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha, ještě před 7 lety byl management kolorektálního karcinomu poměrně jednoduše nalinkovaný. „Měli jsme k dispozici dublety v 1. a 2. linii léčby s tím, že jsme na základě přítomnosti mutací KRAS a NRAS volili anti-EGFR nebo anti-VEGF monoklonální protilátky. A ve 3. linii se vedly diskuze, zda užít trifluridin/tipiracil, nebo regorafenib – s tím, že ti konzervativnější si nechávali do 3. linie v záloze ještě léčbu anti-EGFR,“ uvedl MUDr. Batko.

Dnes je situace diametrálně odlišná. Kromě základních mutačních stavů KRAS, NRAS a BRAF hraje stále větší roli, o kterou variantu mutace se u pacienta konkrétně jedná, protože již je dostupná např. léčba nádorů s mutací KRAS^{G12C}, významný je i mutační stav HER2 či mikrosatelitová instabilita. „Navíc pacienti s již předléčeným kolorektálním karcinomem, kteří vyčerpali dostupné terapeutické možnosti, by měli být indikováni k testování panelu genů pomocí sekvenování nové generace, při kterém mohou být zachyceny další, vzácnější mutace. Léčba, která na ně zacílí, může pacientům přinést další významný efekt,“ uvedl MUDr. Batko.

Jak se tedy na základě publikovaných výsledků klinických studií změnil algoritmus léčby metastatického kolorektálního karcinomu v 1. a 2. linii? Asi 5 % metastatických kolorektálních karcinomů (mCRC) jsou nádory s mikrosatelitovou instabilitou/deficitem v opravě chybného párování bazí (MSI/dMMR). Tito pacienti by v 1. linii léčby měli vždy dostávat imunoterapii, jak zdůraznil MUDr. Batko, pokud nemají kontraindikaci, měla by u nich imunoterapie předcházet jakékoli jiné léčbě. V 2. linii pak záleží na mutačním stavu RAS a BRAF. Pacienti bez mutací (s „divokou“ wild-type

variantou genu – wt) RAS-wt a BRAF-wt současně by měli dostat dublet chemoterapie s anti-EGFR léčbou. Pacienti s RAS-mut + BRAF-wt mají být léčeni dubletem chemoterapie s anti-VEGFR a ti, kteří mají RAS-wt + BRAF V600E-mut, enkorafenibem s cetuximabem.

Léčba zbývajících cca 95 % pacientů, jejichž nádor je mikrosatelitově stabilní/s proficientními opravami chybného párování bazí (MSS/pMMR), zůstává v 1. a 2. linii v zásadě stejná jako v minulých letech, tedy založená na dubletech chemoterapie s monoklonálními protilátkami anti-EGFR nebo anti-VEGFR podle mutačního stavu RAS a BRAF – s tou změnou, že pacienti, kteří mají RAS-wt + BRAF V600E-mut by v 2. linii měli, stejně jako výše, dostávat enkorafenib s cetuximabem.

„Mnohem komplexnější je však situace ve 3. a vyšších liniích,“ připomněl MUDr. Batko. „Pacienti s MSI/dMMR se ke svému druhému dubletu v závislosti na mutačním stavu RAS a BRAF dostávají až ve 3. linii, resp. až ve 4. linii, pokud mají mutaci BRAF V600E, a tím pádem užívali ještě enkorafenib s cetuximabem. Pro pacienty s MSI/dMMR a s BRAF-wt je pro 4. linii k dispozici trifluridin/tipiracil.“ Navíc je nově dostupný také inhibitor VEGFR fruchintinib, který je v zásadě indikován u pacientů předléčených standardní léčbou plus trifluridinem/tipiracilem nebo regorafenibem. „Takže z někdejších tří linií léčby jich pro pacienty s MSI/dMMR máme rázem k dispozici pět až šest, vč. možnosti rechallenge anti-EGFR, která také prokázala svůj efekt,“ konstatoval MUDr. Batko.

Pro pacienty s nádory MSS/pMMR bez mutace BRAF i KRAS^{G12C} je ve 3. linii volbou trifluridin/tipiracil (FTD/TPI). Poté jsou stále kandidáty na léčbu fruchintinibem a dále, pokud jsou RAS-wt i BRAF-wt, mohou profitovat z rechallenge anti-EGFR.

Pokud mají mutaci BRAF V600, a tudíž po prvním dubletu užívali enkorafenib s cetuximabem, dostávají ve 3. linii svůj druhý dublet a FTD/TPI je pro ně lékem volby až ve 4. linii – a poté fruchintinib. „U 2–3 % pacientů, kteří jsou nositeli mutace KRAS^{G12C}, může být sekvence zahrnující i specifickou léčbu, předmětem diskuze, osobně ale zastávám názor, že i pro ně je trifluridin/tipiracil standardní volbou 3. linie – pak je možno zažádat u zdravotní pojišťovny o úhradu cílené léčby proti KRAS^{G12C} a po ní indikovat v další linii fruchintinib,“ přidal MUDr. Batko osobní pohled na danou problematiku a pokračoval: „U HER2-positivních nádorů, kterých je asi 5 %, guidelines Evropské společnosti klinické onkologie ESMO uvádějí anti-HER2 léčbu ve 3. linii, ale trifluridin/tipiracil v kombinaci s bevacizumabem je podle mne v dané linii také v pořádku, pokud má pacient naději na pokračování léčby ve vyšších liniích.“

Nový standard 3. linie léčby těžce předléčených pacientů s mCRC spočívající v přidání bevacizumabu k FTD/TPI stanovila randomizovaná klinická studie fáze III SUNLIGHT [1]. „Koncept spočívá de facto v prodloužení antiangiogenní blokády z předchozích linií,“ uvedl MUDr. Batko. Kombinace trifluridinu/tipiracilu s bevacizumabem prodloužila oproti FTD/TPI samotnému ve 3. linii medián doby celkového přežití (overall survival – OS) na 10,8 vs. 7,5 měsíce, z léčby profitovali pacienti napříč všemi podskupinami bez ohledu na demografii či charakteristiky nádoru. Míra dosažení 6měsíčního OS činila 77 vs. 61 % a 12měsíčního OS 43 vs. 30 %.

Z ASCO GI 2024 – aktuální data přežití pacientů s mCRC léčených trifluridinem/tipiracilem v ČR

MUDr. Peter Grell, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče Masarykova

onkologického ústavu, Brno, prezentoval v dalším průběhu symposia data rozšiřující poznání o účinnosti FTD/TPI v reálné klinické praxi, o jejichž prezentaci na mezinárodním fóru se zasloužili i tuzemští onkologové.

Jak připomněl MUDr. Grell, indikace FTD/TPI v léčbě refrakterního mCRC v ČR vycházela z pivotní randomizované studie RECOURSE [2], v níž uvedený lék v monoterapii oproti placebu prodloužil v 3. linii léčby medián OS na 7,1 vs. 5,3 měsíce, což znamenalo signifikantní snížení míry relativního rizika úmrtí o 32 %. Statisticky významně, i když v absolutních číslech jen o málo, došlo i k prodloužení přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) – medián 2 vs. 1,7 měsíce.

„Rozhodli jsme se ve spolupráci s VFN v Praze, Fakultní Thomayerovou nemocnicí, Praha, a s FN Hradec Králové detailněji analyzovat výsledky léčby trifluridinem/tipiracilem ve 3. linii u 160 českých pacientů s mCRC. Při tom jsme zjistili, že reálná tuzemská data jsou o něco lepší, než tomu bylo v uvedené pivotní studii – medián OS 10,2 měsíce a medián PFS 3,3 měsíce,“ uvedl MUDr. Grell.

Dále se věnoval loňské publikaci nizozemských autorů [3], jejímž cílem bylo identifikovat vliv jednotlivých typů mutací KRAS na přežití pacientů léčených FTD/TPI. Pacienti s mutací KRAS^{G13} v ní zaznamenali nejdelší přežití, zhruba 15 měsíců, naopak s KRAS^{G12} nejkratší, kolem 9 měsíců. Autoři poté analyzovali data ze studie RECOURSE a vyšlo jim, že pacienti s mCRC s mutací KRAS^{G12} nemají žádný prospěch z léčby trifluridinem/tipiracilem, naopak že z ní profitují pacienti bez mutace KRAS^{G12} nebo s KRAS-wt a že úplně největší prospěch z ní mají nemocní s mutací KRAS^{G13}.

„Po této publikaci se začalo mezi onkology diskutovat, zda vůbec pacientům s mutací KRAS^{G12} dávat trifluridin/tipiracil. Protože jsme ve své klinické praxi sami měli několik pacientů s mutací KRAS^{G12C}, kteří z léčby FTD/TPI profitovali a dosahovali poměrně dlouhého přežití, rozhodli jsme se ve spolupráci s FN Motol provést vlastní analýzu 402 tuzemských pacientů,“ uvedl MUDr. Grell.

V celé analyzované populaci dosáhl medián PFS 3,5 měsíce a OS 9,3 mě-

síce. Poté byla data pacientů rozdělena podle přítomnosti mutací RAS – 45,8 % jich bylo bez mutace a 54,2 % s mutací. Mezi nimi byla nejčastější mutace KRAS^{G12} (29,1 %), mutace KRAS^{G13} byla poměrně vzácná (4,7 %). „Křivky přežití nám vyšly poněkud jinak, než tomu bylo v již zmíněné nizozemské publikaci. Pacienti s RAS-wt měli při léčbě FTD/TPI OS 9,1 měsíce, s mutací KRAS^{G12} také 9,1 měsíce, s mutací KRAS^{G13} měli naopak nejhorší výsledek OS 5,6 měsíce a s jinými mutacemi RAS 10,6 měsíce,“ uvedl MUDr. Grell.

Společně s MUDr. Batkem a ostatními spolupracovníky analyzovali i vliv jednotlivých variant mutací KRAS na OS při léčbě FTD/TPI. Jednalo se sice o malý soubor, nicméně v něm vyšlo, že OS pacientů s mutacemi KRAS^{G12A} činilo 7,6 měsíce, KRAS^{G12C} 6 měsíců, KRAS^{G12D} 9 měsíců, KRAS^{G12S} 16,1 měsíce a KRAS^{G12V} 10,5 měsíce. Výsledky publikovali letos v lednu během kongresu ASCO GI ve formě posteru.

MUDr. Grell závěrem uvedl, že existují i další práce ukazující, že mutace KRAS^{G12} není sama o sobě prediktorem neefektivity trifluridinu/tipiracilu. V jedné z publikací [4] se OS u pacientů léčených FTD/TPI podle rozšířené analýzy mutací RAS významně nelišilo, i když byl pozorován trend k lepšímu mediánu přežití u pacientů bez mutace (9 měsíců) ve srovnání s celou léčenou populací (7 měsíců).

Ani subanalýza ze studie SUNLIGHT [5] neukázala, že by klinické výsledky FTD/TPI jak v monoterapii, tak v kombinaci s bevacizumabem závisely na mutačním stavu KRAS. Na základě toho ani guidelines ESMO nedoporučují, jak bude ještě probráno podrobněji dále v kazuistice, aby varianty mutací KRAS sloužily pro stratifikaci pacientů při zařazení na léčbu.

Od studie SUNLIGHT ke klinické praxi

Tomu, jak si léčba FTD/TPI v kombinaci s bevacizumabem stojí nejen ve studii SUNLIGHT, ale také v reálné klinické praxi, se ve svém vystoupení věnoval doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. „Jedním ze zásadních aspektů ve vyšších liniích terapie metastatického

onemocnění je nejen prodloužení života, ale také zachování jeho kvality. Jak víme z výsledků studie SUNLIGHT, bezpečnostní profil kombinované léčby FTD/TPI s bevacizumabem byl konzistentní s profilem toxicity jednotlivých léků. Podávání této kombinace bylo provázeno celkem předvídatelnými nežádoucími účinky – jedním z nich je neutropenie, kterou na sobě pacienti většinou nepoznají, a druhým hypertenze, která je způsobena podáním bevacizumabu a objevuje se spíše u jedinců s již rozkolísaným krevním tlakem,“ zrekapituloval doc. Vočka s tím, že doba do zhoršení výkonnostního stavu pacienta (PS \geq 2) byla jednoznačně delší ve skupině léčené FTD/TPI s bevacizumabem – 9,3 vs. 6,3 měsíce, poměr rizika (hazard ratio – HR) 0,54. V rámci *post hoc* analýzy studie SUNLIGHT [6] pak bylo mj. hodnoceno, zda je vznik závažné neutropenie (grade 3+) prognostickým faktorem. Potvrdilo se, že ano, neboť pacienti léčení FTD/TPI s bevacizumabem, u kterých došlo po první aplikaci k rozvoji neutropenie minimálně 3. stupně, měli statisticky významně delší OS oproti těm, u kterých se neutropenie nerozvinula vůbec nebo byla jen mírná (grade 1–2), konkrétně 14,9 vs. 8,3 měsíce (HR 0,37; $p < 0,0001$). Podobně tomu bylo i v případě hodnocení PFS (7,8 vs. 3,8 měsíce).

Jak připomněl doc. Vočka, na základě výsledků studie SUNLIGHT byla kombinace FTD/TPI s bevacizumabem v červnu 2023 schválena Evropskou lékovou agenturou pro pacienty, kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové léčby, tedy ve 3. linii a příp. v dalších liniích léčby metastatického kolorektálního karcinomu, a v listopadu téhož roku se dostala do guidelines ESMO, letos v březnu pak do Modré knihy České onkologické společnosti ČLS JEP. Doporučena je přítom pro všechny pacienty bez ohledu na molekulární charakteristiku nádoru (vyjma HER2-pozitivních), a to s nejvyšším stupněm doporučení IA.

„Pokud bychom se podívali na data z reálné praxe, tedy mimo studii SUNLIGHT, k dispozici máme osm studií z různých koutů světa, které ukazují medián OS v rozmezí 11–17 měsíců a medián času do progresu 4–5 měsíců,“ uvedl doc. Vočka a upozornil podrobněji na studie, které se věnovaly zejména evropské populaci.

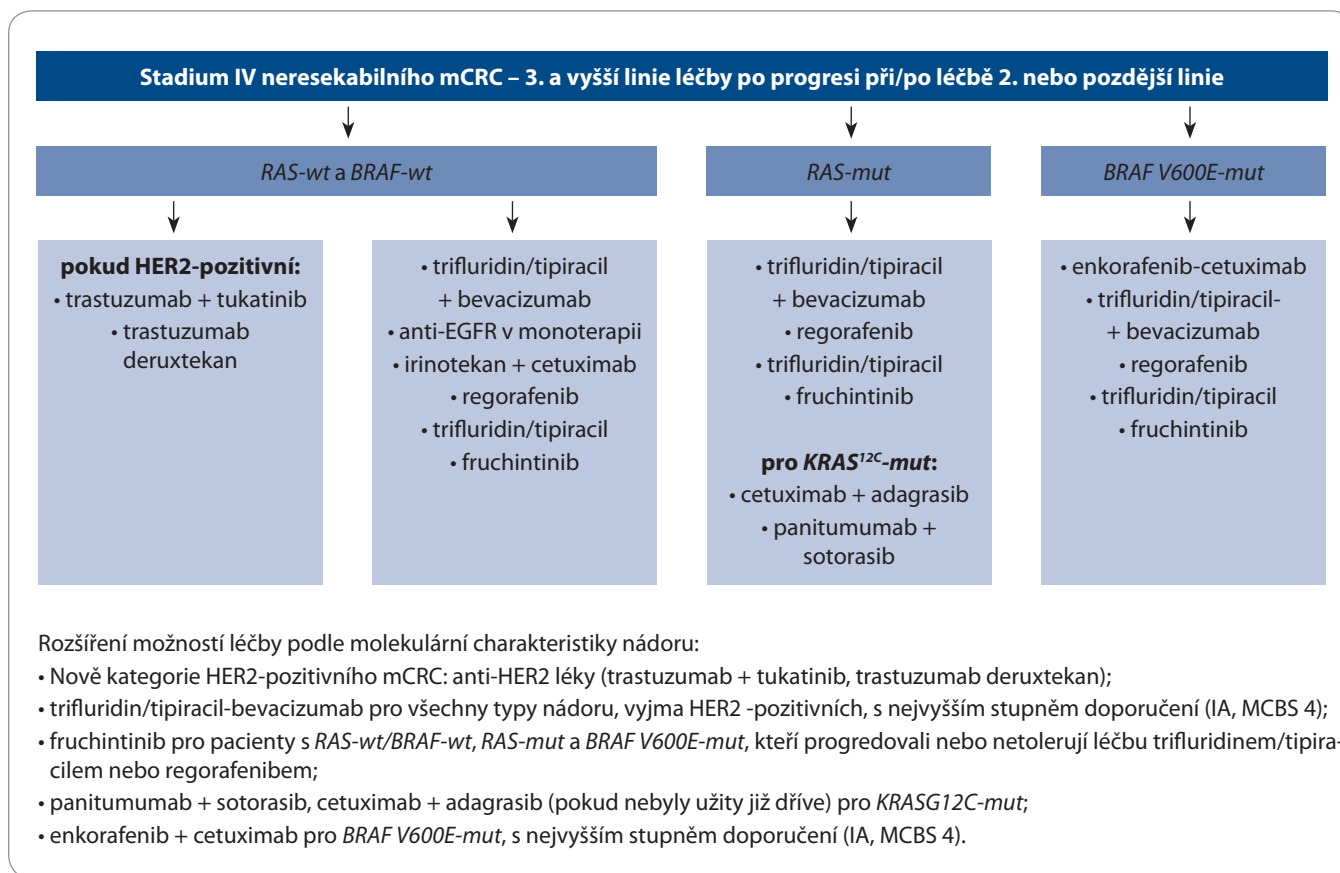


Schéma 1. Doporučení ESMO (2024) – 3. a vyšší linie léčby mCRC. Presentace doc.Kisse a MUDr. Grella, upraveno podle [16].
ESMO – Evropská společnost pro klinickou onkologii, MCBS – skóre pro hodnocení přínosu léčby, mut – mutovaný, wt – wild type

Doc. Vočka prezentoval údaje z italského registru [7] zahrnujícího 198 pacientů na kombinované terapii v kombinaci FTD/TPI s bevacizumabem (bez kontrolního ramene), kde bylo dosaženo mediánu PFS 4,5 měsíce a mediánu OS 11,8 měsíce. „Multivariační analýza potvrdila, že neutropenie je dobrým stratifikačním faktorem – její přítomnost vedla ke zhruba dvojnásobnému prodloužení času do progresu i OS, to znamená 6,3 vs. 3,7 měsíce, resp. 13,6 vs. 6,1 měsíce,“ upřesnil doc. Vočka.

Upozornil ještě na výsledky rakouské „real-world“ studie [8], do níž bylo zařazeno 122 pacientů léčených FTD/TPI s bevacizumabem oproti 201 pacientům na monoterapii FTD/TPI. Hodnoceno bylo pouze PFS, které dosáhlo 4,1 vs. 2,8 měsíce ($p = 0,003$) ve prospěch kombinované léčby. Zajímavostí bylo, že u přibližně dvojnásobného podílu pacientů, kteří dostávali FTD/TPI s bevacizumabem, bylo dosaženo kontroly onemocnění (50 vs. 23 %) a dlouhodobé

odpovědi (29 vs. 15 %) definované jako odpověď trvající alespoň 6 měsíců.

Závěrem svého sdělení doc. Vočka shrnul, že bezpečnostní profil kombinované terapie FTD/TPI s bevacizumabem je známý, přičemž hlavním nežádoucím účinkem je neutropenie, která je zároveň prognostickým faktorem. „Pacienti většinou neutropenii tolerují velmi dobře, důležité přitom je, že nepřibývá febrilních neutropenií, tedy komplikace, které se obáváme,“ uzavřel s tím, že data z reálné praxe potvrzují dobrou účinnost i toleranci kombinace FTD/TPI s bevacizumabem.

Jak se tedy změnil management mCRC za posledních 7 let?

Obsah symposia závěrem shrnul – a také vsadil do širších souvislostí – doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., přednosta Kliniky komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu, Brno.

„Pokrok ve farmakoterapii mCRC je za poslední roky obrovský a pacienti profitují

z nárůstu možností léčebných linií. Jestliže v roce 2017 byl medián přežití pacientů léčených ve IV. klinickém stadiu 30 měsíců, dnes je to 36 měsíců – a pokud budeme brát tu prognosticky úplně nejpříznivější skupinu, to znamená s onemocněním v levém tračníku s *BRAF-wt*, tak i více než 40 měsíců,“ konstatoval doc. Kiss.

Informoval dále o prospektivní studii z reálné klinické praxe PRO-METCO [9] zkoumající kontinuitu léčebné péče u pacientů s mCRC po progresi na 2. linii léčby. Probíhala v letech 2019–2023 a bylo do ní zařazeno 738 pacientů z 18 zemí bez ohledu na užívanou léčbu.

Podle očekávání se medián PFS významně snížil při porovnání 1. linie (9,23 měsíce) se 7. linií léčby (1,41 měsíce). Ve 3.–6. linii byl však podobný a pohyboval se v rozmezí 2,27–2,66 měsíce. Medián OS od stanovení diagnózy mCRC byl 36,4 měsíce.

Lepší prognóza není podle sdělení doc. Kisse výsledkem pouze far-

makoterapie – podílejí se na ní také lepší diagnostika, inovativní chirurgické metody směřující stále více k miniinvazivitě, radiologické intervenční metody i radioterapie jako taková. „*To vše společně má za výsledek vyšší efektivitu léčby a je to pádný důvod k tomu, aby všichni pacienti s mCRC byli prezentováni na mezioborové indikační komisi,*“ zdůraznil doc. Kiss.

Aktuální možnosti léčby mCRC reflektují i doporučené postupy ESMO z letošního roku – doc. Kiss upozornil na nejdůležitější novinky, které obsahují.

1. linie léčby mCRC:

- molekulární charakteristika nádoru – personifikace léčby;

- zavedení a používání skóre pro hodnocení přínosu léčby (magnitude of clinical benefit scale – MCBS) a klinickou využitelnost molekulárních cílů (ESMO scale for clinical actionability of molecular targets – ESCAT);

- použití monoklonálních protilátek (anti-EGFR, anti-VEGF) podle lokalizace nádoru a mutačního stavu RAS a BRAF;
- imunoterapie (inhibitory PD-1/PDL-1) pro MSI-high/dMMR – pembrolizumab.

2. linie léčby mCRC:

- možnosti léčby podle molekulární charakteristiky nádoru;
- pro pacienty s *BRAF V600E-mut* – enkorafenib + cetuximab;

- pro pacienty MSI-high/dMMR – ipilimumab a nivolumab;
 - specifikace léčby pro anti-EGFR naivní RAS-wt podle lokalizace nádoru.
3. linie léčby mCRC (schéma 1).

Trifluridin/tipiracil je aktuálním standardem léčby mCRC ve 3. linii pro většinu pacientů.

Medián OS při léčbě trifluridinem/tipiracilem s bevacizumabem činí 10,8 vs. 7,5 měsíce, to představuje 39% snížení rizika úmrtí ($p < 0,001$). Medián PFS při léčbě trifluridinem/tipiracilem s bevacizumabem dosahuje 5,6 vs. 2,4 měsíce, to představuje snížení rizika progresse onemocnění nebo smrti o 56 % ($p < 0,001$) [10].

KAZUISTIKA

Dlouhodobá kontrola onemocnění u pacienta s *KRAS^{G12D}* mutovaným mCRC léčeným FTD/TPI

S případem pacienta s generalizovaným kolorektálním karcinomem a prokázanou mutací genu *KRAS^{G12D}*, jenž dosáhl dlouhodobé stabilizace onemocnění na paliativní léčbě trifluridinem/tipiracilem (FTD/TPI), seznámil přítomné MUDr. Ondřej Kubeček, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové.

Konkrétně se jednalo o 56letého muže s asymptomatickým tumorem sigmoidea, který mu byl diagnostikován v rámci screeningu. Jeho otec měl karcinom prostaty, jinak byla rodinná anamnéza negativní. Pacient se léčil s arteriální hypertenzí, ischemickou chorobou dolních končetin a hyperlipidemií. V minulosti byl intenzivním kuřákem, který po dobu 15 let konzumoval 50 cigaret denně, aktuálně nekouřil. Jeho výkonnostní stav byl výborný (ECOG PS 0), index BMI poukazyval na obezitu.

„*Při screeningové kolonoskopii byl zjištěn obrovský bizarní polyp sigmoidu. Histologicky šlo o středně až více diferencovaný adenokarcinom s mucinózními rysy, s lymfangioinvasí, MMR proficientní, přičemž byla prokázána mutace genu *KRAS^{G12D}*,“ upřesnil MUDr. Kubeček s tím, že stagingové CT vyšetření odhalilo mnohočetné ložiskové postižení obou plic a mediastinální a hilovou lymfadenopatii, jednalo se tedy o stadium IVB. Na spádovém chirurgickém oddělení v oblastní nemocnici pacient podstoupil konvertovanou resekci primárního tumoru, patologické stadium odpovídalo pT2 pN2a(5+/26). „*Paliativní systémovou léčbu jsme zahájili již na našem pracovišti. Jelikož v té době nebyla dostupná žádná klinická studie, do níž bychom mohli pacienta zařadit, přistoupili jsme k použití standardního schématu – to znamená kombinace bevacizumabu s mFOLFOX6. Pacient léčbu toleroval velmi dobře, po šesti cyklech bylo dosaženo stabilizace onemocnění, a vzhledem k tomu, že neměl projevy periferní neuropatie, pokračovali jsme ve stejném režimu dalších šest týdnů,*“ komentoval MUDr. Kubeček a dodal, že po dvanácti cyklech však došlo k progresi v plicích. Následně byla nasazena opět antiangiogenní terapie, tentokrát afliberceptem v kombinaci s FOLFIRI. Po šesti cyklech bylo dosaženo stabilizace onemocnění, s ohledem na výskyt průjmů a horší toleranci léčby byl vysazen irinotekan. „*Poměrně dlouhou dobu bylo onemocnění pod kontrolou, nicméně po 24 cyklech bylo znovu detekováno metastatické postižení plic,*“ upozornil MUDr. Kubeček.*

Ve 3. linii byla proto indikována léčba FTD/TPI ve standardní dávce, a to pouze v monoterapii, protože tehdy ještě nebyly dostupné výsledky studie SUNLIGHT. Pacient podávání FTD/TPI snášel velmi dobře, měl pouze lehkou nauzeu a neutropenii grade 2. „*V průběhu jedenáctého cyklu jsme ho ale museli hospitalizovat z důvodu těžší hematologické toxicity – objevila se u něj totiž neutropenie grade 4, anemie a trombocytopenie, obě grade 2,*“ poznamenal MUDr. Kubeček s tím, že navíc došlo k rozvoji akutní biliární pankreatitidy. „*Trombocytopenie pravděpodobně spíše souvisela s rozvojem sepse než se samotnou terapií FTD/TPI, nicméně vzhledem k uvedeným komplikacím jsme další cyklus o 3 týdny odložili a pokračovali v redukované dávce o jeden stupeň. Pacient léčbu nadále toleroval velmi dobře a progredoval na ní až po celkem 29 cyklech, tedy 33 měsících,*“ shrnul a dodal, že od stanovení diagnózy metastatického kolorektálního karcinomu až do progresse na 3. linii léčby FTD/TPI uběhlo 4,5 roku.

Pozitivní prognostické faktory

„Logicky se nabízí otázka, co ovlivnilo toto poměrně dlouhodobé přežití bez progresu,“ zamyslel se MUDr. Kubeček. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení se nabízí přítomnost pozitivních prognostických faktorů pro léčbu FTD/TPI. Už retrospektivní analýza registrační studie RECOURSE [11], ukázala, že jedinci v dobré prognostické skupině, tj. s méně než třemi postiženými orgány a minimálně po 18 měsících od diagnózy metastatického onemocnění, dosáhli statisticky signifikantně delšího OS než pacienti v negativní prognostické skupině, konkrétně 9,3 oproti 5,3 měsíce (HR 0,46; $p < 0,0001$). Obdobně statisticky významný rozdíl byl zaznamenán v rameni s placebem. Ze španělské retrospektivní studie ROS [12], kde byla léčba FTD/TPI podávána v ≥ 3 . linii u jedinců s mCRC, zase vyplynulo, že mezi faktory, které nezávisle pozitivně ovlivňovaly prognózu, patřilo metastatické postižení maximálně dvou orgánů, absence jaterních metastáz, redukce dávky léků z důvodu toxicity, ALP < 300 IU/l a poměr mezi neutrofilů a lymfocyty < 5 . „Shodou okolností všechny tyto prognostické faktory vyšly u našeho pacienta pozitivní,“ komentoval MUDr. Kubeček.

Vliv mutace KRAS^{G12} na prognózu a účinnost léčby

Ve svém vystoupení se také zamýšlel nad tím, jaký vliv na prognózu pacienta měla mutace genu KRAS^{G12D}. Ta je mezi mutacemi genu RAS u kolorektálního karcinomu vůbec nejčastější, vyskytuje se u 13–16 % jedinců, častěji u pravostranných nádorů, bývá spojována s imunosupresivním nádorovým mikroprostředím (pacienti hůře reagují na imunoterapii) a s lepší prognózou ve srovnání s ostatními mutacemi G12 [13]. Jak prokázala analýza „real-world“ studie, konkrétně se jednalo o americký registr pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem [14], z prognostického hlediska jsou na tom nejhůře jedinci s mutací KRAS^{G12C}, nejlépe pak s nemutovaným genem KRAS i BRAF.

Dalším neméně důležitým aspektem je, zda může mutace KRAS^{G12} sloužit jako prediktor účinnosti léčby FTD/TPI. Z multivariační analýzy tří klinických randomizovaných studií RECOURSE, TERRA a J003 vyplynulo, že benefit OS i doby PFS na léčbě FTD/TPI měli pacienti bez ohledu na přítomnost mutace KRAS^{G12} [15]. Jak již v průběhu sympozia zaznělo dříve, díky subanalýze studie SUNLIGHT bylo potvrzeno, že mutace KRAS^{G12} neměla vliv na benefit z kombinované léčby FTD/TPI s bevacizumabem [5]. „Nebyl tedy prokázán prognostický vliv mutace KRAS^{G12}. Nicméně je dobré připomenout, že jednotlivé mutace – jak G12C, tak G12D, které se prognosticky liší, byly hodnoceny jako jeden celek,“ podotknul MUDr. Kubeček.

Závěrem své přednášky shrnul, že léčba FTD/TPI, ať již v monoterapii, nebo v kombinaci s bevacizumabem, je účinná bez ohledu na přítomnost mutace genu RAS. „Zdá se ovšem, že konkrétní mutace tohoto genu prognostický vliv přece jenom mají. Část pacientů přitom může dosáhnout dlouhodobé kontroly onemocnění ve 3. linii léčby, jak demonstrovala naše kazuistika, což patrně závisí na přítomnosti zmíněných prognostických faktorů,“ uzavřel MUDr. Kubeček.

Literatura

1. Taberero J, Prager GW, Fakih M et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.4
2. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. [online]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414325>.
3. van der Haar J, Ma X, Ooft SN et al. Codon-specific KRAS mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. [online]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02240-8>.
4. Basso M, Signorelli C, Calegari MA et al. Efficacy of regorafenib and trifluridine/tipiracil according to extended RAS evaluation in advanced metastatic colorectal cancer patients: a multicenter retrospective analysis. Target Oncol 2024; 19(3): 371–382. doi: 10.1007/s11523-024-01050-3.
5. Taberero J, Taieb J, Fakih M et al. Impact of KRASG12 mutations on survival with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. [online]. Available from: [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(24\)00713-0/fulltext](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(24)00713-0/fulltext).
6. Prager G. Neutropenia and efficacy outcomes in patients with refractory mCRC: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-gastrointestinal-cancers-congress-2024/neutropenia-and-efficacy-outcomes-in-patients-with-refractory-mcra-a-post-hoc-analysis-of-the-phase-iii-sunlight-trial>.
7. Trovato P. Trifluridine-tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab (BV) in patients (pts) with pretreated metastatic colorectal cancer (mCRC): a real-life Italian multicenter experience. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-gastrointestinal-cancers-congress-2024/trifluridine-tipiracil-ftd-tpi-plus-bevacizumab-bv-in-patients-pts-with-pretreated-metastatic-colorectal-cancer-mcra-a-real-life-italian-m>.
8. Seeber A. Real-world effectiveness and predictive biomarker analysis of TAS-102+bevacizumab vs. regorafenib vs. TAS-102 in metastatic colorectal cancer: A multicenter cohort study. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/real-world-effectiveness-and-predictive-biomarker-analysis-of-tas-102-bevacizumab-vs.-regorafenib-vs.-tas-102-in-metastatic-colorectal-cancer-a-mu>
9. Koopman M, Pinto C, Bodoky B et al. Rationale and design of the PROMETCO study: a real-world, prospective, longitudinal cohort on the continuum of care of metastatic colorectal cancer from a clinical and patient perspective. Future Oncol 2022; 18(11): 1313–1320. doi: 10.2217/fon-2021-1333.
10. Prager GW, Taieb J, Fakih M et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. [online]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2214963>.
11. Taberero J, Argiles G, Sobrero AF et al. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECOURSE by prognostic factors at baseline: an exploratory analysis. [online]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817131/>.
12. García-Alfonso. Early clinical experience with trifluridine/tipiracil for refractory metastatic colorectal cancer: the ROS study. Cancers (Basel) 2021; 13(18): 4514. doi: 10.3390/cancers13184514.
13. Peeters M, Kafatos G, Tylor et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomised controlled trials. [online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804915004487>
14. Fakih M, Tu H, Hsu H et al. Real-world study of characteristics and treatment outcomes among patients with KRAS p. G12C-mutated or other KRAS mutated metastatic colorectal cancer. [online]. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/27/8/663/6574376>.
15. Yoshino Y, Van Cutsem E, Li J et al. Effect of KRAS codon 12 or 13 mutations on survival with trifluridine/tipiracil in pretreated metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. ESMO Open 2022; 7(3): 100511. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100511.
16. ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. [online]. Available from: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-colorectal-cancer-living-guideline>.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm, s.r.o.