

Jak získat maximum z léčby karcinomu pankreatu a cholangiokarcinomu

Mezi nádory, které mají opravdu špatnou prognózu, patří nepochybně jak karcinomy pankreatu s 13% šancí na 5leté přežití, tak cholangiokarcinomy s 5letým přežitím 7–20 %. Novým nadějným možností jejich léčby bylo 30. ledna v programu PragueONCO věnováno minikolokvium podpořené společností Servier.

Jak úvodem připomněl předsedající prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., z Onkologické kliniky 1. LF UK, ÚVN a VFN Praha, u obou zmíněných karcinomů se v ČR bohužel očekává do roku 2050 zvýšení incidence o více než pětinu oproti roku 2020. Možnosti léčby pokročilého či metastazujícího onemocnění jsou až dosud velmi limitované, pro většinu pacientů připadá v úvahu jen paliativní léčba. Nadějí je cílená terapie, která předpokládá podrobnou znalost charakteristik pacientů, biologie jejich nádoru.

Cesta k delšímu a kvalitnějšímu životu pacientů s karcinodem pankreatu začíná už v 1. linii

MUDr. Stanislav Batko z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol hned na začátku svého sdělení naznačil, že dosud rozšířená představa léčby karcinomu pankreatu, tedy triplet FOLFIRINOX v 1. linii jako ta nejlepší možnost pro všechny mladší a fit pacienty a pro ty ostatní „alespoň“ dublet gemcitabinu s nab-paklitaxelem (Gem + NabP), by neměla být brána jako dogma. „Samozřejmě jsou pacienti, typicky s mutacemi BRCA nebo v genech oprav DNA, pro které je FOLFIRINOX lepší volbou. U naprosté většiny nemocných však v okamžiku, kdy je potřeba zahájit léčbu, nejsou informace z molekulární genetiky k dispozici. Zato ale víme, že nemáme moc času – budeme-li trvat na různých opakovaných vyšetřeních, získáme možná informace, ale ztratíme pacienta,“ zdůraznil MUDr. Batko.

Navíc připomněl, že od začátku léčby je třeba mít na paměti, že pouze terapie na bázi gemcitabinu v 1. linii umožní podle stávajících indikačních kritérií následně ve 2. linii nasadit pacientovi lék, který má aktuálně jako jediný k dispozici robustní data z klinického hodnocení fáze III, tedy lipozomální irinotekan. Výsledky řady studií a metaanalýz

podle MUDr. Batka svědčí o tom, že účinnost FOLFIRINOX a Gem + NabP v 1. linii je u většiny pacientů s karcinodem pankreatu zcela srovnatelná, takže není důvod k obavám z nedostatečné léčby dubletem oproti tripletu.

Na podporu svého tvrzení si vzal jako první data z japonské studie GENERATE (Ohba et al., *Annals of Oncology* 2023), do které byli zařazeni převážně mladší pacienti do 65 let v dobrém výkonnostním stavu, tedy typičtí kandidáti pro léčbu tripletem v 1. linii. „Původním záměrem studie nebylo přímé porovnání FOLFIRINOX vs. Gem + NabP. Cílem autorů bylo prokázat předpokládanou lepší účinnost v Japonsku preferovaného chemoterapeutika S1 v režimu S-IROX. Kontrolní ramena FOLFIRINOX a Gem + NabP byla do studie zařazena především proto, aby se autoři vyhnuli kritice, že pacienti v kontrolních skupinách byli oproti S-IROX buď podléčení, nebo že dostávali naopak příliš intenzivní režim,“ vysvětlil MUDr. Batko.

Studie GENERATE neprokázala, co japonští autoři předpokládali, tedy že S-1 bude neúčinnější, zato ale neplánovaně ukázala, že dokonce ani FOLFIRINOX není lepší než Gem + NabP, který měl naopak dokonce v mediánu celkového přežití (overall survival – OS) numericky příznivější výsledky (17 měsíců) než FOLFIRINOX (14 měsíců) či S-IROX (13,6 měsíce). Při analýze předem specifikovaných podskupin pacientů podle věku, výkonnostního stavu, metastatického onemocnění a dalších se ani v jedné nepotvrdil vyšší benefit z léčby tripletem oproti dubletu.

„Zajímavostí je, že studie prospektivně hodnotila i pacienty s mutací BRCA. Očekávalo by se, že právě u nich uvidíme, co známe z kazuistik, totiž výbornou účinnost tripletu na bázi platiny v 1. linii, ale to se také neprokázalo. Výsledky byly naprosto srovnatelné. Znamená to, že i když pacien-

tům s karcinodem pankreatu, u kterých neznáme jejich mutační stav, podáme v 1. linii Gem + NabP, rozhodně je tím nepoškodíme. Myslím, že to je důležitý poznatek, který není možné ignorovat,“ zdůraznil MUDr. Batko.

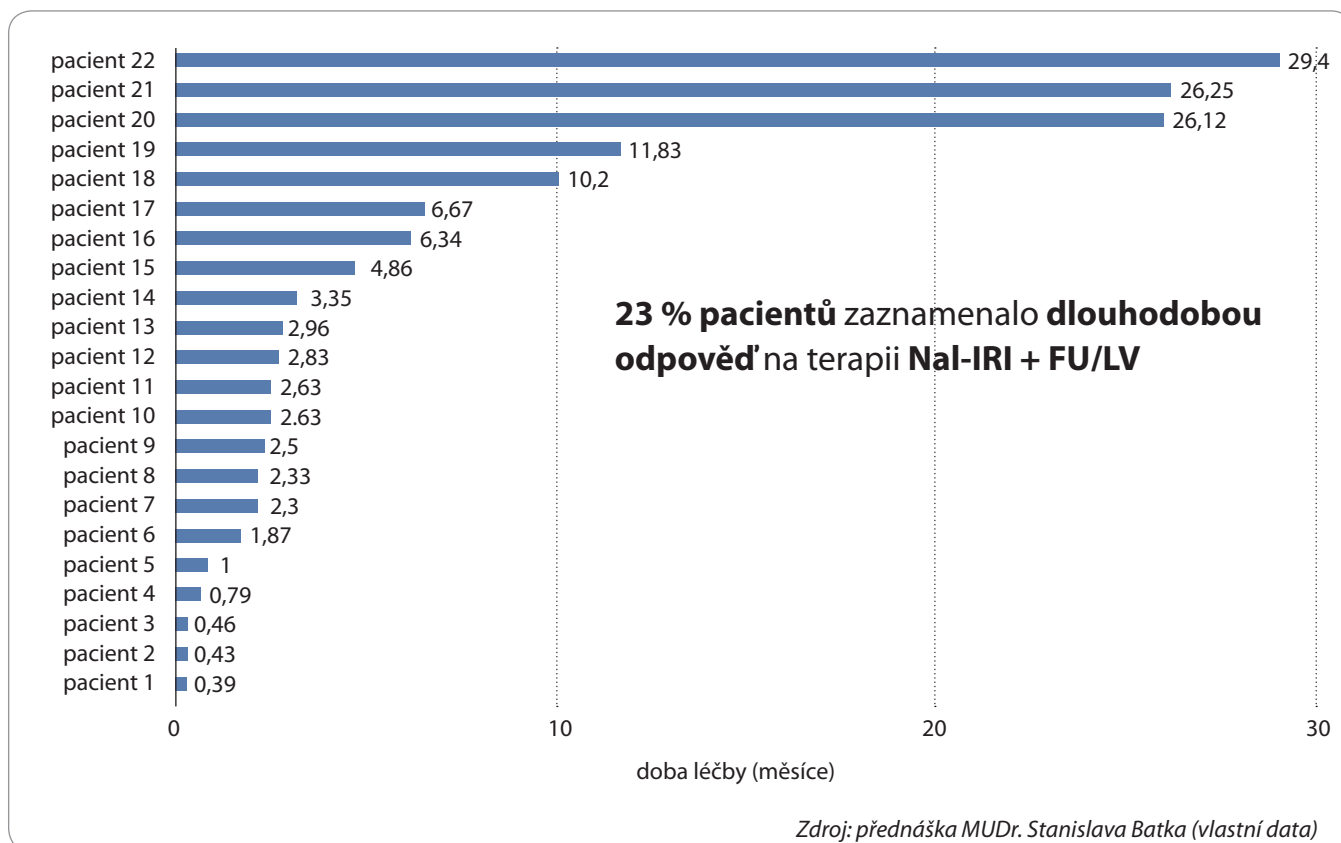
Aby předešel výhradám, že data studie GENERATE pocházejí od japonských pacientů, tedy z jiné populace, než je ta evropská, podpořil je přednášející i výsledky dalších prací. Např. ani ve studii PASS-01 (Knox et al., *JCO* 2024) se v mediánu OS nepotvrdil signifikantně vyšší přínos z léčby režimem FOLFIRINOX (9,7 měsíce) oproti Gem + NabP (8,4 měsíce).

Také metaanalýza (Nichetti et al., *JAMA Network Open* 2024) zahrnující sedm studií s prvoliniovou léčbou pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu prokázala zcela rovnocenné výsledky OS při terapii Gem + NabP (10,4 měsíce), FOLFIRINOX (11,7 měsíce) a NALIRIFOX (11,1 měsíce), rozdíly nebyly statisticky významné. Ani v míře dosažených objektivních léčebných odpovědí žádný signifikantní rozdíl nebyl.

Pegylovaný lipozomální irinotekan jako nejúčinnější volba po předchozí léčbě gemcitabinem

Ve 2. linii léčby karcinomu pankreatu je v současnosti jediný lék, pro který jsou k dispozici důkazy z randomizované klinické studie fáze III o tom, že signifikantně prodlužuje OS, a tím je pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI). Ve studii NAPOLI-1 (Wang Gillam et al., *Eur J Cancer* 2019) byli pacienti s karcinodem pankreatu, u kterých došlo v 1. linii léčby k progresi, randomizováni k podávání nal-IRI s 5-fluorouracilem a leuovorinem (nal-IRI + 5-FU/LV) nebo jen 5-FU/LV. Medián OS činil 6,1 vs. 4,2 měsíce, výsledek byl statisticky významný.

„Ukázalo se také, že mezi všemi léčenými pacienty s karcinodem pankreatu existuje



Graf 1. Dlouhodobá odpověď na léčbu a přežití v souboru pacientů s karcinomem pankreatu léčených NaI-IRI + 5-FU/LV ve FN Motol, Praha.

podskupina, kterou zatím neumíme definovat, ale která může mít z podávání liposomálního irinotekanu dlouhodobý prospěch – ve studii NAPOLI-1 byla takových pacientů, kteří na léčbě nal-IRI + 5-FU/LV přežívali rok a déle, přibližně čtvrtina,” uvedl MUDr. Batko.

Že takoví pacienti existují i v reálné klinické praxi, se snaží zdokumentovat retrospektivní neintervenci studie NALLONG. Zařazeno bylo celkem 163 pacientů s metastatickým duktálním adenokarcinomem pankreatu, kteří přežívali ≥ 1rok od zahájení podávání nal-IRI po léčbě založené na gemcitabinu. Výsledky z analýzy studie NALLONG byly prezentovány v průběhu kongresu ESMO 2024 (Ueno et al., Abstrakt 1519P). „Medián celkového přežití tou dobou činil 21 měsíců od zahájení léčby nal-IRI a 34,3 měsíce od diagnózy metastatického karcinomu pankreatu. S takovými případy jsme se dosud setkávali jen kazuisticky,” zdůraznil MUDr. Batko.

Prezentoval také soubor 22 pacientů s karcinomem pankreatu léčených na

jeho domovské klinice ve FN Motol ve 2. linii nal-IRI + 5-FU/LV. Zcela v souladu s výsledky studie NAPOLI-1 je mezi nimi pět jedinců (23 %), kteří vykázali dlouhodobou odpověď na terapii. Na opačném pólu pak figuruje rovněž pět pacientů s dobou do progresu či úmrtí pouhý měsíc či méně. „Zastoupení pacientů s velmi krátkou dobou léčby ukazuje na zařazování neselektované populace zahrnující i pacienty s agresivním průběhem onemocnění. To znamená, že jsme si předem nevybírali a léčbu nal-IRI + 5-FU/LV jsme v praxi nabídli všem, kteří na to svým výkonnostním stavem měli,” zdůraznil MUDr. Batko (graf 1).

Z pacientů, kteří žili déle než rok od zahájení léčby nal-IRI + 5-FU/LV, tři překonali hranici 2 let („rekordmanem“ byl pacient s přežitím 33,41 měsíce).

Celkového přežití 12 měsíců od diagnózy metastatického onemocnění dosáhlo 77 % pacientů léčených nal-IRI + 5-FU/LV, ti nejúspěšnější dokonce atakovali hranici 6 let. „Za pozornost jistě stojí, že pacient s nejlepším výsledkem OS 57,95 měsíce za-

čínal na gemcitabinu v monoterapii jako křehký, astenický nemocný, u kterého nebylo podle prvního dojmu jisté, zda léčbu vůbec zvládne,” podotkl MUDr. Batko, a upozornil tak znovu na fakt, že zatím neexistují žádná tradiční ani nová vodítka, podle kterých by bylo možno určit, kdo bude z nal-IRI profitovat déle. Nicméně pacienti s dlouhodobou odpovědí v praxi reálně existují – a u některých by se to předem možná ani neočekávalo.

Na závěr MUDr. Batko shrnul to nejdůležitější:

- V 1. linii léčby karcinomu pankreatu je účinnost režimu gemcitabinu s nab-paklitaxelem plně srovnatelná s režimem FOLFIRINOX. Není tedy chybou zahájit u pacienta léčbu dubletem.
- Druhá linie léčby je závislá na léčbě 1. linie, správná sekvence může významně ovlivnit přežití pacientů. Pegylovaný liposomální irinotekan s 5-FU/LV podávaný po prvoliniovém režimu na bázi gemcitabinu má robustní data vyplývající z dosud jediné randomizované studie fáze III provedené ve 2. linii léčby.

Zdá se, že pegylovaný lipozomální irinotekan jako jediný může nabídnout dlouhodobou účinnost při velmi uspokojivé bezpečnosti.

Novinky v léčbě karcinomu pankreatu

MUDr. Stanislav John, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové připomněl úvodem několik neradostných čísel. Až 85 % pacientů s duktálním adenokarcinomem pankreatu je diagnostikováno v lokálně pokročilém nebo metastatickém stadiu a jen 13 % nemocných přežívá pět let a déle. „*Osobně to pokládám za až příliš optimistické číslo, v našich zeměpisných šířkách je to bohužel rozhodně méně,*“ poznamenal.

V roce 2022 bylo celosvětově diagnostikováno 510 992 nových případů karcinomu pankreatu a 467 409 pacientů na toto onemocnění zemřelo. Incidence i mortalita se budou postupně ještě zvyšovat, konkrétně v ČR se oče-

kává do roku 2050 nárůst incidence o 20,9 % ve srovnání s rokem 2022.

Možnosti léčby karcinomu pankreatu se dlouho neměnily k lepšímu, klinické studie v této indikaci mají obecně nejvyšší úspěšnost. Během posledních 10 let jich s různými léky selhalo 21. Uspěly pouze tři studie – dvě s pegylovaným lipozomálním irinotekanem v 1. a 2. linii a jedna studie s olaparibem v udržovací léčbě.

Lipozomální irinotekan v 1. linii léčby

Do randomizované klinické studie fáze III NAPOLI-3 (Wainberg et al., *Lancet* 2023) bylo zařazeno 770 pacientů s dosud neléčeným metastatickým duktálním adenokarcinomem pankreatu, kteří byli náhodně rozděleni k podávání pegylovaného lipozomálního irinotekanu s 5-fluorouracilem, leukovorinem a oxaliplatinou (NALIRIFOX), nebo Gem + NabP.

Léčba probíhala do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo vystoupení ze studie.

Medián OS (primární cíl) dosáhl 11,1 vs. 9,2 měsíce ve prospěch režimu s pegylovaným lipozomálním irinotekanem, což představuje signifikantní snížení míry relativního rizika o 16 %. Po roce léčby bylo naživu 45,6 vs. 39,6 % pacientů, podle aktualizovaných dat z 29měsíčního sledování (Hussein et al., *JCO* 2024) po 18 měsících ve studii NAPOLI-3 stále žilo 26,6 vs. 20 %. Medián doby přežití bez progresse onemocnění (progression free survival – PFS) dosáhl 7,4 vs. 5,6 měsíce, relativní riziko progresse nebo smrti bylo sníženo o 31 %.

Léčba byla bez neočekávaných nežádoucích účinků – a ty, které se běžně vyskytly, byly standardně zvládnutelné. Jak zdůraznil MUDr. John, základem je pacienty vždy předem o možných nežádoucích účincích poučit a připravit je na jejich zvládnutí. Poté konstatoval: „*Lipozomální irinotekan by se tedy mohl stát novým standardem léčby metastatického karcinomu pankreatu v 1. linii,*“ konstatoval MUDr. John.

Kazuistika:

16 měsíců s pegylovaným lipozomálním irinotekanem po progresi a benefit stále trvá

MUDr. John v průběhu minikolokvia představil případ muže s karcinomem pankreatu. V rodinné anamnéze pacienta se nádorová onemocnění vyskytovala – matka měla tumor dělohy, strýc z matčiny strany karcinom pankreatu. Pacient byl celkově relativně zdravý, užíval inhibitor protonové pumpy pro gastroezofageální reflux. Kouřil 15 let do 20 cigaret denně (po diagnóze přestal), alkohol pil příležitostně.

Pacientovi byl v roce 2020 ve věku 61 let diagnostikován lokálně pokročilý nádor těla pankreatu s ne zcela průkaznými metastázami v játrech a peritoneu. Histologicky byl potvrzen invazivní, středně diferencovaný duktální adenokarcinom.

Od září 2020 do února 2021 dostával jako určitou pseudoindukční léčbu FOLFIRINOX, na který dobře reagoval. Došlo k parciální regresi ložiska a stabilizaci dvou jaterních metastáz. Bohužel se ale nádor ukázal být inoperabilním.

Pro neuropatie byla léčba režimem FOLFIRINOX v březnu 2021 změněna na FOLFIRI a pokračovala až do července 2021, kdy došlo k lokální progresi. Po paliativní radioterapii nastala poměrně dlouhodobá stabilizace onemocnění až do června 2022, kdy byla diagnostikována léze v oblasti rekta. Histologicky byla vyloučena duplicita, jednalo se tedy o generalizaci onemocnění.

Pacient byl od července do prosince 2022 léčen gemcitabinem s nab-paklitaxelem, se stabilizací onemocnění po prvním kontrolním CT jako s nejlepší odpovědí. Poté nastala progresse v dutině břišní s dominantním postižením omenta (omental-cake) a infiltrací semenných váčků. Pro stenózu rekta v květnu 2023 byla provedena terminální sigmoideostomie.

V říjnu 2023 byla podle protokolu studie NAPOLI-1 zahájena léčba režimem nal-IRI + 5-FU/FA. Poměrně rychle došlo k ústupu klinických obtíží a k parciální regresi primárního tumoru, lymfadenopatie i metastáz. „*V tomto režimu léčby pokračujeme až dosud. Zatím bylo podáno 25 cyklů s dobrou tolerancí a čekáme na restaging. Pacient se cítí celkově dobře, dokonce poměrně výrazně přibral na hmotnosti,*“ konstatoval MUDr. John.

Závěrem upozornil na několik klinických zajímavostí, které jsou s kazuistikou spojeny. Při molekulárním testování byla u pacienta nalezena suspektní germinální patogenní mutace v genu *ATM* a mutace *KRAS*^{G12R}. Genetické vyšetření heterozygotní patogenní mutaci *ATM* potvrdilo, informace o její přítomnosti u jiných rodinných příslušníků chybí. „*O významu mutace ATM a jejím využití pro léčbu je možno diskutovat – už proto, že u pacienta můžeme v budoucnu logicky očekávat další progresi, a je otázkou, co mu pak ještě budeme moci nabídnout,*“ uvedl závěrem MUDr. John.

Cílená terapie jako rozšíření možností léčby

Velká retrospektivní studie Know Your Tumor (Pishvaian et al., Lancet Oncol 2020), do které byli zahrnuti mj. i nemocní s karcinomem pankreatu, měla za úkol zjistit, jak se liší výsledky léčby onkologických pacientů vedené podle zjištěné klinicky relevantní molekulární alterace od necílené léčby.

Mezi zařazenými pacienty s karcinomem pankreatu mělo 26 % přítomnu některou z terapeuticky zacílitelných alterací. Při následném porovnání se výsledky jednotlivých přístupů skutečně signifikantně lišily. Medián OS při cílené vs. necílené léčbě byl 2,58 vs. 1,51 roku a při cílené léčbě vs. léčbě při absenci klinicky relevantní molekulární alterace 2,58 vs. 1,32 roku. Rozdíl nebyl pouze mezi výsledky necílené léčby a léčby bez klinicky relevantní molekulární alterace.

Terapeutický a prognostický význam molekulárního testování u karcinomu pankreatu byl prezentován v průběhu kongresu ESMO GI Cancers 2024 (Tarabay et al., poster 340 P). Šlo o výsledky retrospektivní studie dospělých pacientů s potvrzenou diagnózou duktálního adenokarcinomu pankreatu a s molekulárním testováním provedeným v letech 2010–2020 na pařížské klinice Gustave Roussy. Primárním cílem bylo OS, minimální délka sledování činila 6 měsíců.

Z 342 pacientů s karcinomem pankreatu, kteří podstoupili molekulární testování, mělo 69 (20 %) přítomnu klinicky relevantní molekulární alteraci, většinou postihující geny *BRCA1* nebo *BRCA2*. Čtyři pacienti měli mikrosatelitovou nestabilitu (MSI). Pouze 31 z těchto 69 pacientů (45 %) mohla být na základě výsledku testování podána cílená léčba.

Medián OS pacientů s klinicky relevantní molekulární alterací, kteří dostali cílenou léčbu, byl signifikantně lepší (34,89 měsíce) jak oproti pacientům s klinicky relevantní molekulární alterací bez cílené léčby (27,07 měsíce), tak oproti pacientům bez klinicky relevantní molekulární alterace (21,45 měsíce). Stejný trend byl pozorován i u celkového přežití pacientů s metastatickým onemocněním (ve stejném pořadí 17,58 vs. 12,94 vs. 12,94 měsíce).

MUDr. John připomněl, že více než 90 % pacientů s karcinomem pankreatu má přítomnu mutaci *KRAS*. U zbývajících malých částí pacientů bez této mutace se při testování kompletního panelu genů může najít nějaká řídicí mutace (*NTRK*, *ROS1*, *ALK*, *RET*, *NRG1*, *BRAF* nebo *MSI*), na niž by bylo možno zacílit léčbu.

V současnosti se i u karcinomu pankreatu studují ireverzibilní inhibitory proteinu *KRAS*^{G12C} sotorasib a adagrasib, dále první lék z kategorie multi-RAS inhibitorů či protilátky, resp. konjugované protilátky proti CD73, CD40, CD39 nebo klaudinu.

Léčba cholangiokarcinomu – apel na molekulární testování

Závěrečná přednáška, které se ujal doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, se soustředila na druhý z prognosticky špatných karcinomů gastrointestinálního traktu. Karcinom žlučových cest je vzácné onemocnění, které reprezentuje sice méně než 1 % všech karcinomů, ale je druhým nejčastějším primárním nádorem jater (10–15 % ze všech hepatobiliárních malignit). Jeho globální incidence činí 0,3–6,0/100 000 obyvatel ročně a v posledních dekádách se průběžně zvyšuje – na rozdíl od karcinomu žlučníku, jehož incidence pozvolna klesá.

Jak konstatoval doc. Vočka, jen minimum pacientů s metastatickým onemocněním žlučových cest přežije 5 let od diagnózy (7–20 % ve všech stadiích). Žádný pacient ve stadiu IV dosud nepřežil 2 roky po operaci.

Pro většinu pacientů s karcinomem žlučových cest jsou možnosti terapie velice limitované – 70 % případů je neresekabilních, jedinou možností je paliativní léčba. Zbývajících 20–30 % pacientů s resektabilním onemocněním podstoupí operaci s kurabilním záměrem a adjuvantní chemoterapii, preferenčně kapecitabinem, ale až 60 % poté zrelabuje – i pro ně je pak paliativní léčba jedinou možností. „Čili z oněch původně 20–30 % pacientů, kteří se dostali k operaci, zůstane jen 10 %, kteří snad mohou přežít delší dobu,“ doplnil data svým komentářem doc. Vočka.

Aktuálně je pro léčbu cholangiokarcinomu klíčový poznatek, že až u polo-

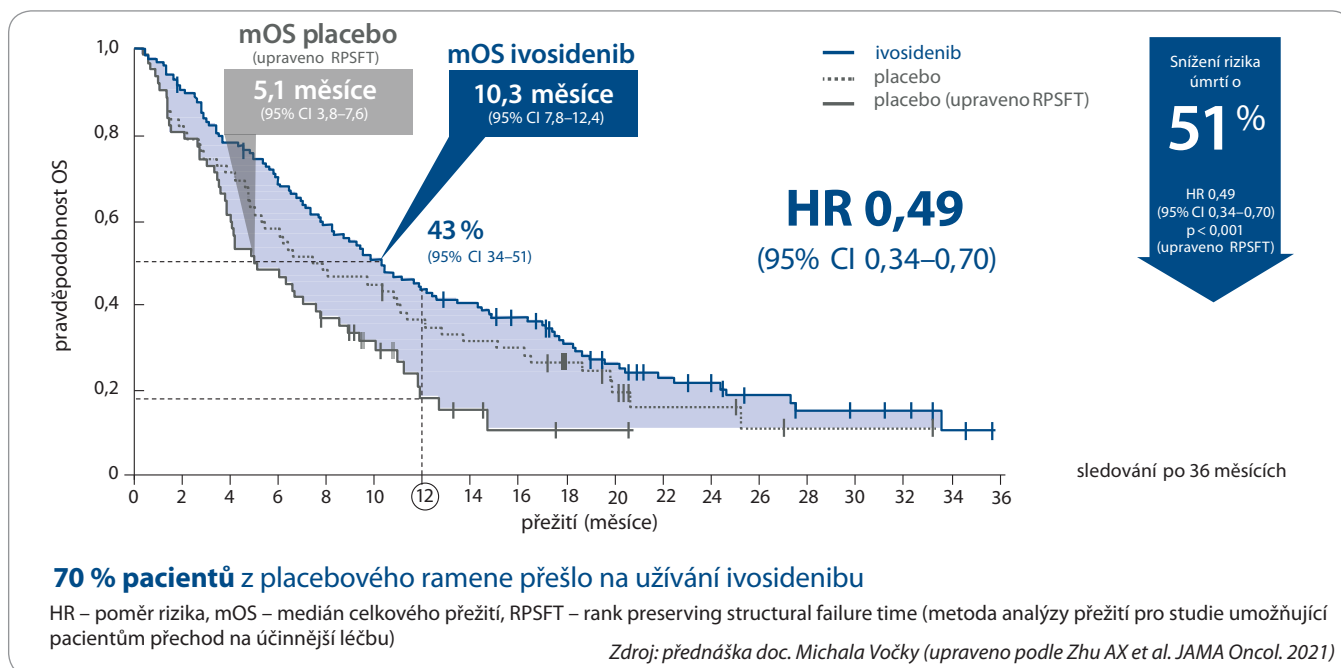
viny nemocných si nádor s sebou nese nějakou klinicky relevantní alteraci, na kterou lze terapeuticky zacílit. Nejběžnějšími genetickými změnami, které společně představují přibližně 30–40 % případů intrahepatálních karcinomů žlučových cest, jsou mutace *IDH1* (16–29 %) a fúze *FGFR2* (15–20 %).

Apel na včasné molekulární testování karcinomu žlučových cest lze proto najít ve všech hlavních mezinárodních i národních doporučeních (NCCN, ESMO, Modrá kniha ČOS ČLS JEP). Drobně se liší jen v tom, jak by mělo být molekulární testování načasováno – zda v okamžiku diagnózy, nebo v průběhu 1. linie léčby, nebo až před zahájením 2. linie. „Podle mého názoru by mělo platit „čím dříve, tím lépe“. Oddalovat vyšetření nemá smysl, zvláště když víme, jak rychle se pacienti mohou dostat do 2. linie, na kterou se tak můžeme lépe připravit a rozmyslet si předem, jak budeme postupovat dále. Nemá smysl ztrácet zbytečně čas,“ uvedl doc. Vočka.

K tématu, jak by měli být pacienti s karcinomem žlučových cest testováni, doc. Vočka připomněl, že v současnosti existují čtyři panely určené pro karcinom prsu, plic, kolorekta a pro nádory neznámého primárního zdroje a další solidní nádory: „Němčtě všechny tyto panely se částečně překrývají a domnívám se, že většina pracovišť používá jeden široký panel, který otestuje všechno najednou. Dává to smysl, a to jak ekonomicky, tak z pohledu počtu pacientů a rychlosti vyšetření. Než naplníte čtyři malé panely, bude to nějakou dobu trvat a vyšetření bude v součtu hodně drahé. Zatímco jeden velký panel naplníte snáz a získáte výsledky pro všechny diagnózy současně. Je to rychlejší a cena rozhodně nebude vyšší.“

Studie ClarIDHy: delší život v lepší kvalitě

Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu *IDH1*, který obnovuje epigenetické mechanismy regulace onkogenů. Jeho účinnost a bezpečnost ve 2. linii léčby cholangiokarcinomu s mutací *IDH1* ověřila multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III ClarIDHy (Zhu et al., JAMA Oncol. 2021). Bylo do ní zařazeno 185 pacientů s pokročilým nebo metastazujícím onemocněním po progresi



Graf 2. Studie ClarIDHy – celkové přežití pacientů s cholangiokarcinomem s mutací IDH1 léčených ve 2. linii ivosidenibem (po úpravě crossover).

na předchozí léčbě. Randomizováni byli v poměru 2 : 1 k podávání ivosidenibu, nebo placebo. Ve studii byl povolen crossover, 43 z 61 pacientů (70 %) přešlo z placebo na ivosidenib po radiografické progresi onemocnění. Primárním cílem bylo PFS, jehož délku ivosidenib oproti placebo téměř zdvojnásobil (medián 2,7 vs. 1,4 měsíce), a o 63 % tak snížil riziko progresse nebo úmrtí.

Ivosidenib ve srovnání s placebem zdvojnásobil i medián OS (10,3 vs. 5,1 měsíce – po očištění od pacientů, kteří z placebového ramene po progresi přestoupili v rámci povoleného crossoveru do ramene s ivosidenibem). To představuje snížení rizika úmrtí o 51 % (graf 2).

S ivosidenibem dosáhla více než polovina pacientů kontroly onemocnění (53 vs. 28 %).

Ivosidenib zároveň prokázal, že má zvládnutelný bezpečnostní profil. Toxicita stupně 4 a 5 nebyla zaznamenána v žádném rameni, ve výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebyl rozdíl – s výjimkou anemie, jejíž výskyt byl častější v rameni ivosidenibem. Z nezávažných nežádoucích účinků v aktivně léčeném rameni mírně převládaly nevolnosti a průjemy. Nižší byl naopak oproti placebo výskyt nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby (7 vs. 8 %).

Ivosidenib navíc prokazatelně pomáhá udržet kvalitu života, což je u pokročilého onemocnění velmi důležitý parametr. Pokles skóre fyzických schopností podle hodnocení samotnými pacienty prostřednictvím dotazníku EORTC QLQ-C30 oproti výchozímu stavu činil –3,4 bodu s ivosidenibem vs. –13,1 bodu s placebem, přičemž pouze pokles v placebovém rameni byl klinicky významný. Od prvního dne 2. cyklu nastalo s ivosidenibem významné zlepšení fyzických, kognitivních a emocionálních funkcí hodnocených dotazníkem HRQoL.

S cílem vyhodnotit výchozí charakteristiky pacientů a procentuální změny velikosti nádoru, které potenciálně předpovídají dlouhodobou odpověď na ivosidenib, byla provedena *post-hoc* analýza (Abou-Alfa et al., poster na výročním kongresu Cholangiocarcinoma Foundation 2023), do které byli zařazeni dlouhodobí respondéři, tedy pacienti léčení ivosidenibem ≥ 1 rok. Ve studii ClarIDHy jich bylo 26 (16 %) – 19 z nich užívalo ivosidenib od začátku, dalších sedm k jeho podávání přešlo z placebového ramene v rámci crossoveru.

V této skupině dlouhodobých respondérů užívajících ivosidenib ≥ 1 rok nebylo dosud dosaženo mediánu OS, na rozdíl od 8,7 měsíce u pacientů léčených

ivosidenibem < 1 rok. Míra dosažení 12měsíčního přežití dosáhla (ve stejném pořadí) 100 vs. 34,8 % a 24měsíčního přežití 92,1 vs. 8,6 %. Velmi významný byl rozdíl v čase do progresse onemocnění, medián PFS činil 16,6 vs. 1,8 měsíce.

„To znamená, že i v populaci pacientů s cholangiokarcinomem s mutací IDH1 existuje podskupina, kterou zatím neumíme identifikovat, ale která z cílené léčby ivosidenibem z nějakého důvodu neprofituje. Jistě se jednou dozvíme, proč,“ uvedl doc. Vočka. Zdůraznil, že je potřeba hlavně podat ivosidenib včas, aby se maximalizovala šance na co nejdelší pozitivní klinickou odpověď.

Ivosidenib v datech z reálného světa

Výsledky studie ClarIDHy o účinnosti ivosidenibu potvrzuje i klinická praxe. V italské retrospektivní studii (Rimini et al., *Ther Adv Med Oncol* 2023) soustředili data 11 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým cholangiokarcinomem s mutací IDH1 léčených v 6 italských centrech ivosidenibem mezi květnem 2021 a dubnem 2022. Medián PFS u nich dosáhl 4,4 měsíce a OS 15 měsíců.

Zkušenosti s ivosidenibem jsou již i v České republice. Dosud bylo u nás na základě žádosti podle paragrafu 16 od-

léčeno 13 pacientů s cholangiokarcinomem (a také 5 pacientů s akutní myeloidní leukémií, druhou ze schválených indikací ivosidenibu). Délka léčby pacientů s cholangiokarcinomem se pohybuje mezi 1–10 měsíci, míra dosažení 6měsíčního PFS u českých pacientů činí 38 % (ve studii ClarIDHy 32 %). Data z reálné praxe potvrzují, že mezi všemi pacienty léčenými ivosidenibem je cca čtvrtina těch, kteří z ní mají dlouhodobý prospěch rok a déle.

To nejdůležitější v kostce

Prof. Petruželka na závěr shrnul hlavní body sympozia.

Pro karcinom pankreatu platí, že:

- Léčebné možnosti jsou pro většinu pacientů stále omezené.
- Molekulární testování a hledání účinných biomarkerů představuje realitu blízké budoucnosti a nadějí pro pacienty.

- Pegylovaný lipozomální irinotekan je první přípravek, který prokázal významné prodloužení celkového přežití v 1. a 2. linii léčby metastatického karcinomu pankreatu ve dvou velkých randomizovaných studiích fáze III a stal se nepostradatelnou součástí léčebného portfolia napříč liniemi léčby.
- Pegylovaný lipozomální irinotekan je etablovaným standardem 2. linie po léčbě založené na gemcitabinu. Jeho přínos pro přežití a kvalitu života pacientů je potvrzován reálnou klinickou praxí.
- Probíhá identifikace faktorů dlouhodobého přežití pro maximální využití léčebného potenciálu pegylovaného lipozomálního irinotekanu ve prospěch pacientů.

Pro cholangiokarcinom platí, že:

- Molekulární profilování by mělo být u pacientů s pokročilým onemocněním

prováděno rutinně již před 1. linií léčby nebo alespoň během ní.

- Až polovina pacientů s cholangiokarcinomem může mít přítomnu mutaci ovlivnitelnou cílenou léčbou – mezinárodní i národní guidelines cílenou léčbu doporučují.
- 15–20 % pacientů s cholangiokarcinomem má přítomnu mutaci *IDH1*.
- Ivosidenib prodlužuje celkové přežití u pacientů s cholangiokarcinomem s mutací *IDH1* o více než polovinu oproti placebo – při dobrém bezpečnostním profilu a zachování kvality života.
- Téměř pětina pacientů ve studii ClarIDHy byla léčena ivosidenibem déle než 1 rok.
- První klinické zkušenosti v ČR potvrzují vysoký přínos ivosidenibu pro pacienty s cholangiokarcinomem.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.

Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SOLOŽENÍ*: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE***: V kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitridydehydrogenázy 1 (*IDH1*) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací *IDH1* R132, kteří již byli léčení alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Léčba má být zahájena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace *IDH1* R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. Doporučená dávka u AML: 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívána perorálně jednou denně. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m² tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1. – 7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčení minimálně 6 cyklů. Doporučená dávka u cholangiokarcinomu: 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívána perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciačním syndromu, leukocytóze, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhla smrt nebo polymorfní komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: Diferenční syndrom u pacientů s AML: Bez léčby může být diferenční syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenčního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Přeuste léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažně známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. Prodloužení intervalu QTc: Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmů musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčení s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furosemidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenčního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmií. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálním rozmezím nebo mají podváhu. Těžká porucha funkce ledvin: Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Porucha funkce jater: U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) použijte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). Pomocné látky: laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku“). **INTERAKCE***: Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. Nedoporučuje se: Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itrakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. Opatření: hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA***: Nedoporučuje se. **KOJENÍ***: Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE***: Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závratě. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: U AML: *Velmi časté*: Diferenční syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závratě, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. *Časté*: Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. U cholangiokarcinomu: *Velmi časté*: Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únava, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. *Časté*: Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu *IDH1*. Mutantní *IDH1* přeměňuje alfa-ketoglutarát (α-KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v dobře uzavřené lahvičce, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ***: 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 22.12.2023. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. 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 není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florencii 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