

Ivosidenib v léčbě metastatického cholangiocelulárního karcinomu – kazuistika

Ivosidenib in the treatment of metastatic cholangiocarcinoma – a case report

Kopecký J.¹, Hoffmann P.², Priester P.¹, Kristlová M.¹

¹ Klinika onkologie a radioterapie LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

² Radiologická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Cholangiocelulární karcinom je agresivní maligní onemocnění s rostoucí incidencí a nepříznivou prognózou, přičemž medián přežití u pokročilého onemocnění činí přibližně 12 měsíců. Standardem léčby zůstává systémová chemoterapie na bázi platinového derivátu, avšak její účinnost je limitovaná. Genetické změny jako mutace *IDH1* představují potenciální cíle pro cílenou terapii, zejména u pacientů s intrahepatálním cholangiocelulárním karcinomem. Ivosidenib, perorální inhibitor *IDH1*, prokázal ve studii fáze III ClarIDHy zlepšení přežití bez progresu onemocnění u pacientů s cholangiocelulárním karcinomem a mutací *IDH1*. **Pozorování:** Prezентujeme případ 62letého pacienta s pokročilým cholangiocelulárním karcinomem a mutací *IDH1*, u něhož na standardní chemoterapii po přechodné stabilizaci došlo k progresi. Pro přítomnost alterace *IDH1* byl pacient léčen ivosidenibem v druhé linii. Na této léčbě došlo ke stabilizaci nemoci dle RECIST kritérií. Subjektivně však došlo k významnému kvalitativnímu zlepšení. Pacient dosáhl více než trojnásobně delšího přežití bez progresu v porovnání s přežitím dosaženým v rámci klinické studie, a to bez nutnosti redukce dávky. **Závěr:** Tento případ potvrzuje význam cílené terapie u pacientů s *IDH1*-mutovaným cholangiocelulárním karcinomem, kde je nejen dosažena objektivní stabilizace nemoci, ale i výrazné subjektivní zlepšení kvality života. Tento přístup podtrhuje význam molekulárního vyšetření a podporuje využití personalizované medicíny v léčbě vzácných typů nádorů, jako je cholangiocelulární karcinom, i přes relativně nízkou frekvenci objektivních odpovědí.

Klíčová slova

cholangiocelulární karcinom – cílená terapie – ivosidenib – paliativní léčba – molekulární prediktory

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie

FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: jindrich.kopecky@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 11. 2024

Přijato/Accepted: 27. 2. 2025

doi: 10.48095/ccko2025148

Summary

Background: Cholangiocarcinoma is an aggressive cancer with an increasing incidence and a poor prognosis, typically resulting in a median survival of about 12 months for advanced cases. The standard treatment has been platinum-based systemic chemotherapy, although its effectiveness is often limited. Genetic alterations, such as mutations in the *IDH1* gene, offer potential targets for targeted therapies, particularly in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. Ivosidenib, an oral *IDH1* inhibitor, has shown improved progression-free survival in patients with *IDH1*-mutated cholangiocarcinoma, according to phase III ClarIDHy study. **Observation:** We present the case of a 62-year-old patient diagnosed with advanced cholangiocarcinoma and an *IDH1* mutation. The patient initially responded to standard chemotherapy, which led to a temporary stabilisation of the disease; however, progression was noted after 6 months. Given the presence of the *IDH1* alteration, the patient was treated with ivosidenib as a second-line therapy. This treatment resulted in disease stabilisation according to RECIST criteria. Subjectively, the patient experienced a significant improvement in the quality of life. The patient achieved more than three times longer progression-free survival than was achieved in the clinical trial, without the need for dose reduction. **Conclusion:** This case highlights the importance of targeted therapy for patients with *IDH1*-mutated cholangiocarcinoma. Not only was objective disease stabilisation achieved, but there was also a significant subjective improvement in the quality of life. This underscores the value of molecular testing and supports the use of personalised medicine when treating rare cancer types like cholangiocarcinoma, even in instances where objective responses are relatively uncommon.

Key words

cholangiocarcinoma – targeted therapy – ivosidenib – palliative care – molecular predictors

Úvod

Cholangiocelulární karcinom (cholangiocarcinoma – CCA) je agresivní maligní onemocnění vznikající z cholangiocyty v biliárním traktu. Na základě lokalizace rozlišujeme intrahepatální perihilární a distální subtyb CCA [1]. Celosvětová incidence činí přibližně 1–3 případy na 100 000 obyvatel ročně, přičemž medián přežití u pokročilého onemocnění se pohybuje kolem 12 měsíců a 5leté přežití kolem 10 % [2,3].

Intrahepatální CCA (iCCA) je druhým nejčastějším primárním karcinomem jater, u kterého je pozorována rostoucí incidence a úmrtnost [4]. Vzhledem k dlouho asymptomatickému průběhu onemocnění je iCCA často dia-

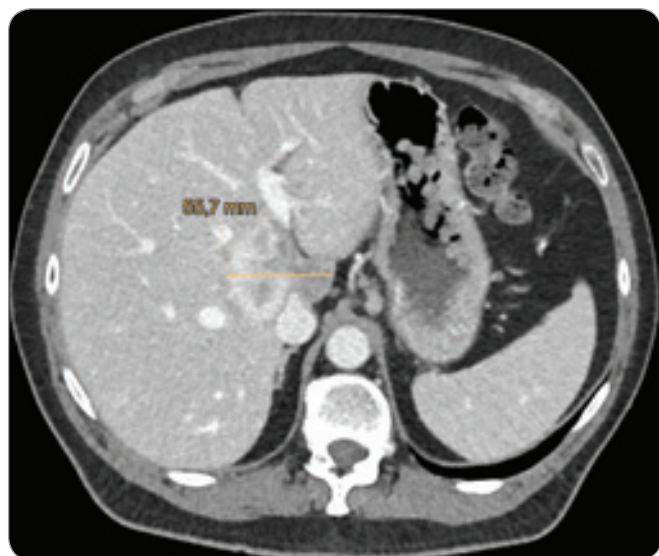
gnostikován v pokročilém stadiu, kdy navzdory významným technickým pokrokům a multimodálním terapeutickým přístupům je prognóza špatná.

Léčba lokálně pokročilého a metastatického onemocnění je založena na podávání systémové chemoterapie na bázi platinových derivátů. V první linii je již více než 10 let standardem léčby kombinace cisplatiny s gemcitabinem [5]. V druhé linii lze podávat kombinovanou chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu, oxaliplatiny a leukovorinu [6]. V posledních letech došlo ke zlepšení výsledků první linie díky přidání inhibitoru imunitních kontrolních bodů [7,8].

Pokroky v oblasti molekulární charakterizace iCCA umožnily identifikaci ně-

kterých terapeuticky targetabilních aberací. Výskyt těchto alterací (např. mikrosatelitová nestabilita, fúze *NTRK*, mutace *FGFR*) je však vzácný [9–11]. Mezi ně patří také mutace genu izocitrátdehydrogenázy 1 (*IDH1*), která se vyskytuje asi u 13 % iCCA a hraje klíčovou roli v patogenezi onemocnění [12].

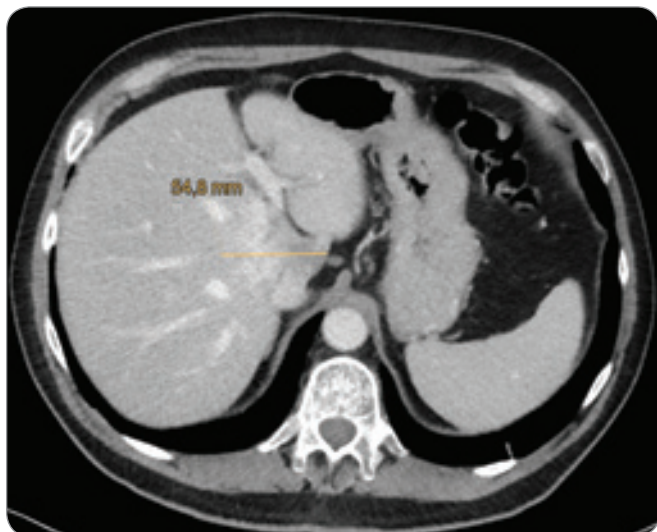
U pacientů se somatickou mutací *IDH1* byla v rámci klinické studie fáze III ClarIDHy prokázána účinnost ivosidenibu, který významně prodloužil přežití bez progresu onemocnění (progression free survival – PFS) ve srovnání s placebem (2,7 vs. 1,4 měsíce; $p < 0,0001$). Medián celkového přežití (overall survival – OS) byl 10,3 měsíce u pacientů léčených ivosidenibem oproti 7,5 měsíce



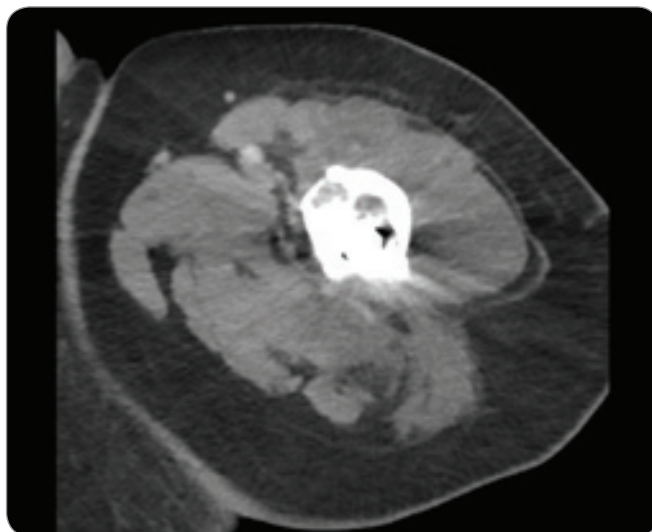
Obr. 1A. Vstupní CT z oblasti jaterního hilu.



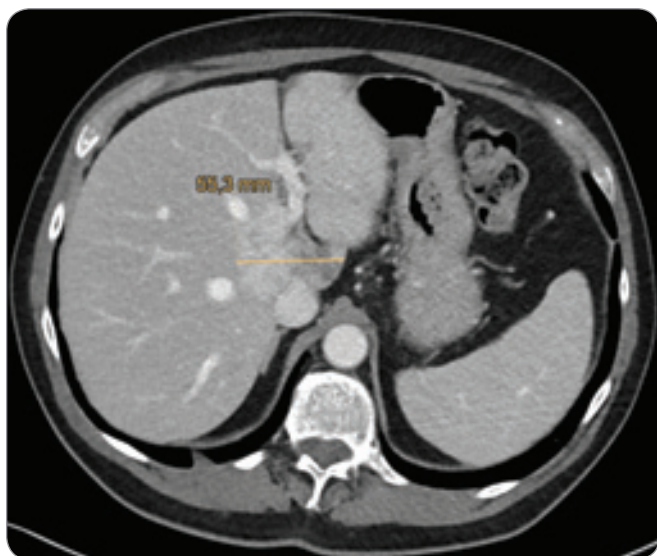
Obr. 1B. Vstupní CT z oblasti levého femuru.



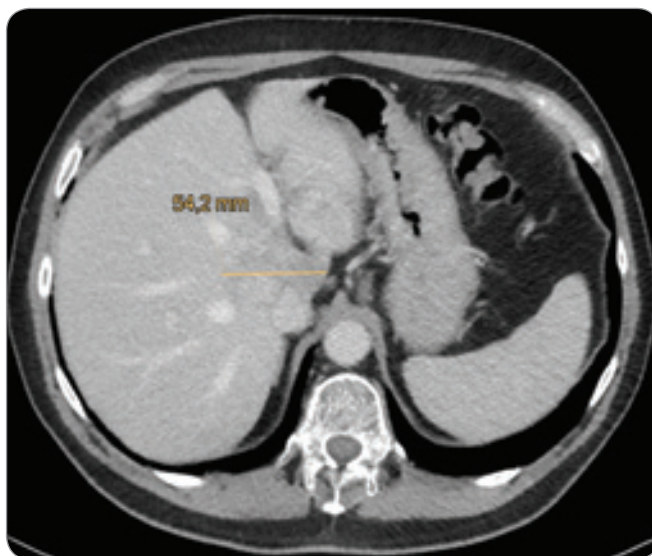
Obr. 2. Kontrolní CT z průběhu léčby systémovou terapií.



Obr. 3. Zobrazení levého femuru po provedené stabilizaci patologické fraktury.



Obr. 4. Zhodnocení CT před zahájením cílené terapie ivosidenibem.



Obr. 5. První přeshetření CT při léčbě ivosidenibem (červen 2024).

u pacientů na placebo (HR 0,79; 95% CI 0,56–1,12). Jednoleté přežití bylo 43 % pro ivosidenib vs. 36 % pro placebo [11].

Tento článek prezentuje kazuistiku pacienta s generalizovaným iCCA a dlouhodobým PFS při léčbě ivosidenibem v druhé linii.

Popis případu

Pacient ve věku 62 let, bez významných interních komorbidit, byl poprvé vyšetřen na našem pracovišti v červnu 2023. Byl odeslán ze spádového zdravotnického zařízení kvůli nemožnosti provedení diagnostiky a histologické veri-

fikace ložisek v oblasti jaterního hilu a levého femuru (obr. 1A, B). Ve spolupráci s radiology byla jako optimální metoda zvolena biopsie z oblasti jaterního hilu. Histologické vyšetření odhalilo až níže diferencovaný adenokarcinom a spolu s imunohistochemickým profilem svědčilo o původu tumoru v pankreatobiliární oblasti. Případ byl uzavřen jako metastatický tumor pocházející z pankreatobiliární oblasti.

S ohledem na histopatologický nálezný byl u pacienta zahájena paliativní chemoterapie ve standardním složení cisplatina (20 mg/m², dny 1 a 8) v kombinaci

s gemcitabinem (1 000 mg/m², dny 1 a 8). Od července 2023 pacient podstoupil celkem šest cyklů. Nejlepší dosaženou léčebnou odpovědí byla stabilizace nemoci dle CT z počátku listopadu 2023 (obr. 2).

V průběhu chemoterapie byla provedena paliativní ortopedická operace s cílem stabilizace postižené diafýzy levého femuru. Kvůli bolestem vyvolávaným metastatickým onemocněním byla aplikována analgetická radioterapie na levý femur v dávce 20 Gy rozložených do pěti frakcí (obr. 3).

Systémová cytostatická terapie byla snášena dobře až na typické vedlejší



Obr. 6. Kontrolní CT při léčbě ivosidenibem (říjen 2024).

účinky, jako bylo nechutenství, nevolnosti, únava a dále očekávané alterace krevního obrazu, pro které byl léčebný interval upravován. Avšak CT vyšetření ze začátku roku 2024 odhalilo progresi v oblasti jater a nově i progresi v oblasti levého femuru (obr. 4).

Vzhledem k výskytu vzácného typu onemocnění bylo schváleno molekulárně genetické vyšetření, které detekovalo patogenní mutace v genech *IDH1* (p.R132C) a *FGFR2* (p.Pro286_Lys300delinsGln). Po schválení žádosti o zvýšenou úhradu byla v březnu 2024 zahájena léčba ivosidenibem (Tibsovo®). Samotná léčba probíhala po celou dobu bez větších nežádoucích účinků. Pacient subjektivně udával zlepšení svého stavu, vč. poklesu bolesti v oblasti levého femuru a kyčle, což mu umožnilo chůzi s podporou francouzských holí. První kontrolní CT po 3měsíční terapii potvrdilo stabilizaci nemoci dle RECIST 1.1 kritérií (obr. 5).

V průběhu léčby ivosidenibem došlo ke komplikaci spojené s nádorovým onemocněním v podobě rozvoje akutní cholangitidy s nutností provedení endoskopické retrográdní cholangiopankreatikografie s papilotomií a přechodným zavedením pankreatického pigtailu, to vše za antibiotické clony piperacilin/tazobactam. Pro tuto infekční komplikaci byla léčba ivosidenibem krátkodobě přerušena. Nicméně i tak byla potvrzena v listopadu 2024 pokračující stabilizace nemoci (obr. 6). Bohužel CT vyšetření

v lednu 2025 odhalilo progresi v oblasti jater i femuru. I přes tuto progresi pacient nadále udával zlepšení kvality života, zmírnění bolestí a snížení potřeby analgetik. Po konzultaci s pacientem a probrání terapeutických možností byla zahájena další linie léčby kombinovanou chemoterapií mFOLFOX6.

Diskuze

Na našem případě ilustrujeme přínos cílené léčby ivosidenibem u pacienta s pokročilým cholangiocelulárním karcinomem s mutací *IDH1* po selhání standardní terapie založené na platinovém derivátu.

IDH1 je metabolický enzym v cytoplasmě a peroxizomech, který hraje roli v mnoha buněčných procesech, vč. mitochondriální oxidativní fosforylace, metabolismu glutaminu, lipogeneze, detekce glukózy a regulace buněčného redoxního stavu [13]. Mutace *IDH1* vede ke zvýšené aktivitě enzymu, což v konečném důsledku omezuje schopnost demethylace histonů a DNA, a je spojena se vznikem mnoha nádorových onemocnění vč. CCA. Ivosidenib inhibuje mutovaný *IDH1*, čímž brání působení histonových demethyláz a obnovuje normální metylační podmínky, čímž podporuje diferenciaci buněk a regulaci onkogenů [14].

Podobně jako v klinické studii ClarIDHy, kde dominantním efektem léčby nebyla kompletní či parciální od-

pověď, bylo i v našem případě dosaženo „pouze“ stabilizace [11]. Přestože stabilizace nemoci nemusí být vždy vnímána jako optimální výsledek léčby, subjektivní zlepšení stavu pacienta a jeho kvality života jsou u onemocnění, jako je CCA, velmi podstatné. Nejde však pouze o samotnou protinádorovou léčbu, ale důležitou součástí je i další podpůrná terapie, jak tomu bylo i u našeho pacienta, kdy byl systémový efekt terapie podpořen paliativní radioterapií. V našem případě došlo ke zmírnění bolesti v oblasti patologické fraktury, zlepšení pohyblivosti a snížení potřeby analgetik, což demonstruje význam léčby zaměřené nejen na objektivní odpovědi, ale i na subjektivně vnímanou kvalitu života, jak bylo rovněž potvrzeno ve studii ClarIDHy [11].

Přestože se u našeho pacienta neobjevily žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou, je důležité zdůraznit, že výskyt komplikací, jako je např. prodloužení QT intervalu, by měl být monitorován, protože tyto komplikace mohou být závažné a ovlivnit další možnosti léčby. Mezi další nežádoucí účinky patří nauzea, anémie, zvýšení hladiny bilirubinu a hypokalemie [11].

V souvislosti s nežádoucími účinky je nutné před zahájením samotné terapie zvážit možné lékové interakce. Pacienta je rovněž nutné instruovat, jak má daný lék užívat a čeho by se měl vyvarovat. S ohledem na farmakologické vlastnosti by neměl být ivosidenib užíván s jídlem obsahujícím vysoké množství tuku nebo bezprostředně po něm, mohlo by to totiž zvýšit míru vstřebávání až o 25 %. Pacient by měl být také poučen o zákazu užívání grapefruitových produktů či produktů obsahujících třezalku tečkovanou, které mohou vést k neúměrnému zvýšení, nebo naopak snížení sérové hladiny ivosidenibu [14]. Z důvodů možných interakcí s dalšími léky jsme u našeho pacienta provedli kontrolu klinickým farmakologem. V našem případě bylo doporučeno vyšší obezřetnost stran prodloužení QTc intervalu, kdy pacient užíval několik léčiv s potenciálem k prodloužení QTc intervalu, jako byl granisetron, solifenacin, trazodon a sertralin. Z tohoto důvodu byla tato léčba revidována a např. stran léčby nevolnosti byl pacient převeden na itoprid.

Pokud jde o dosažený efekt léčby ve smyslu PFS, náš pacient byl bez progresu 12 měsíců od zahájení léčby ivosidenibem. Ve studii ClarIDHy bylo dosaženo mediánu PFS 3,8 měsíce ve srovnání s placebem, což ukazuje, že i v reálné klinické praxi lze dosahovat významně lepších výsledků [11]. A ačkoliv došlo u našeho pacienta k progresi, díky mezioborovému přístupu a spolupráci s gastroenterology, klinickým farmakologem a radiačním onkologem došlo k prodloužení života s dobrou kvalitou.

Závěr

Na závěr lze konstatovat, že ivosidenib může pacientům s IDH1-mutovaným iCCA poskytnout významný benefit, a to jak v oblasti objektivní stabilizace nemoci, tak i v prodloužení samotného přežití. Tento případ podtrhuje důležitost nejen včasné indikace provedení molekulární analýzy k ověření přítomnosti terapeuticky cílené mutace, ale zároveň vyzdvihuje mezioborovou spolupráci, která vede ke komplexní péči. Ta může u vzácných typů nádorů přispět

ke zlepšení kvality života a potenciálně i k delšímu přežití pacientů.

Literatura

1. Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A et al. Treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma – a multidisciplinary approach. *Cancers* 2022; 14(2): 362. doi: 10.3390/cancers14020362.
2. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS et al. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist* 2016; 21(5): 594–599. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
3. Elgenidy A, Afifi AM, Jalal PK. Survival and causes of death among patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022; 31(12): 2169–2176. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0444.
4. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136(4): 1134–1144. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.038.
5. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(14): 1273–1281. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
6. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
7. Oh DY, He AR, Qin S et al. 56P updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer

(BTC). *Ann Oncol* 2022; 33: S565–S566. doi: 10.1016/jannonc.2022.07.084.

8. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10391): 1853–1865. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
9. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731–739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
10. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
11. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(11): 1669–1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.
12. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 751–765. doi: 10.21037/jgo.2019.03.10.
13. Mondesir J, Willekens C, Touat M et al. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. *J Blood Med* 2016; 7: 171–180. doi: 10.2147/JBM.S70716.
14. Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E et al. Discovery of AG-120 (ivosidenib): a first-in-class mutant IDH1 inhibitor for the treatment of IDH1 mutant cancers. *ACS Med Chem Lett* 2018; 9(4): 300–305. doi: 10.1021/acsmedchemlett.7b00421.