

Metastatický karcinom pankreatu – nový směr k lepší péči v první linii?

Karcinom pankreatu se vyvíjí dlouhou dobu skrytě a asymptomaticky. Onemocnění proto bývá ve většině případů diagnostikováno až v pokročilých stadiích. Prognóza pacientů s metastatickým duktálním adenokarcinomem pankreatu (mPDAC) zůstává mimořádně nepříznivá, a to navzdory pokrokům v systémové léčbě. Pozornost se aktuálně soustředí na to, jak léčbu mPDAC zahájit s co nejvyšším možným účinkem, a zvýšit tak šanci pacientů na prospěch z terapií druhé linie a linií vyšších.

Toto téma rezonovalo celým sympoziem pořádaným s podporou společnosti Servier v rámci programu červencového kongresu ESMO GI. Předsedající prof. Thomas Seufferlein, PhD, z Universitätsklinikum Ulm, Německo, úvodem připomněl poměrně neradostná epidemiologická data. V Evropě bylo v roce 2020 diagnostikováno 140 116 nových případů karcinomu pankreatu a 132 134 pacientů na toto onemocnění v daném roce zemřelo. Věkově standardizovaná incidence onemocnění činila 7,8/100 000 a mortalita 7,2/100 000. V příštích letech a desetiletích se v Evropě i celosvětově očekává další kontinuální nárůst incidence a mortality, a to jak u mužů, tak u žen.

Jak dále uvedl prof. Seufferlein, karcinom pankreatu má ze všech onkologických onemocnění nejnižší míru úspěšnosti klinických studií. Během posledních 10 let jich selhalo 20, uspěly jen tři – jedna s olaparibem v udržovací léčbě a dvě s pegylovaným liposomálním irinotekanem v první linii (studie NAPOLI-3) a v druhé a dalších liniích léčby (studie NAPOLI-1). „Pegylovaný liposomální irinotekan tedy u mPDAC jako dosud jediný lék disponuje důkazy o své účinnosti v první i druhé a vyšších terapeutických liniích,“ zdůraznil prof. Seufferlein.

Proč byl irinotekan „zabalen“ do lipozomu

Připomeňme, že jedním z klíčových faktorů vzniku rezistence karcinomu slinivky břišní vůči léčbě, vč. klasického irinotekanu, je jeho specifické nádorové mikroprostředí s výraznou desmoplazií, které přispívá k hypoxii, imunosupresi a omezené penetraci cytotoxických látek do nádoru. Pegylovaný liposomální irinotekan (Nal-IRI) byl cíleně navržen

tak, aby tyto bariéry dokázal lépe překonat. Oproti irinotekanu má lepší farmakokinetiku, prodloužený biologický poločas a vyšší schopnost akumulace v nádorové tkáni. Enkapsulace v pegylovaném lipozomu chrání účinnou látku, umožňuje její selektivní distribuci do nádorového stromatu a snižuje systémovou toxicitu. Nal-IRI tak přináší potenciál ke zlepšení terapeutické účinnosti u pacientů s mPDAC prostřednictvím lepší penetrace a retence v nádorovém mikroprostředí.

Výsledky Nal-IRI z klinické studie NAPOLI-3 zohlednila 9. dubna letošního roku i Evropská společnost klinické onkologie (ESMO) v expresní aktualizaci svých doporučení pro léčbu metastatického karcinomu pankreatu v první linii (obr. 1). Podle aktuálního znění jsou pro pacienty s pokročilým onemocněním, kteří jsou v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0–1), bez jaterních abnormalit (hladina bilirubinu < 1,5násobek horní hranice normálu) a bez závažných komorbidit, doporučeny jako prvoliniové chemoterapeutické režimy trojkombinace:

- FOLFIRINOX (irinotekan s 5-fluorouracilem/leukovorinem a oxaliplatinou) s úrovní důkazů a silou doporučení IA a s hodnotou skóre klinického přínosu ESMO-MCBS 5 (oproti gemcitabinu) nebo
- NALIRIFOX (peglylovaný liposomální irinotekan s 5-fluorouracilem/leukovorinem a oxaliplatinou) s úrovní důkazů a silou doporučení IA a s hodnotou ESMO-MCBS 2 (oproti gemcitabinu s nab-paklitaxelem).

U těchto pacientů lze také použít gemcitabin s nab-paklitaxelem (IB, ESMO-MCBS 3 oproti gemcitabinu).

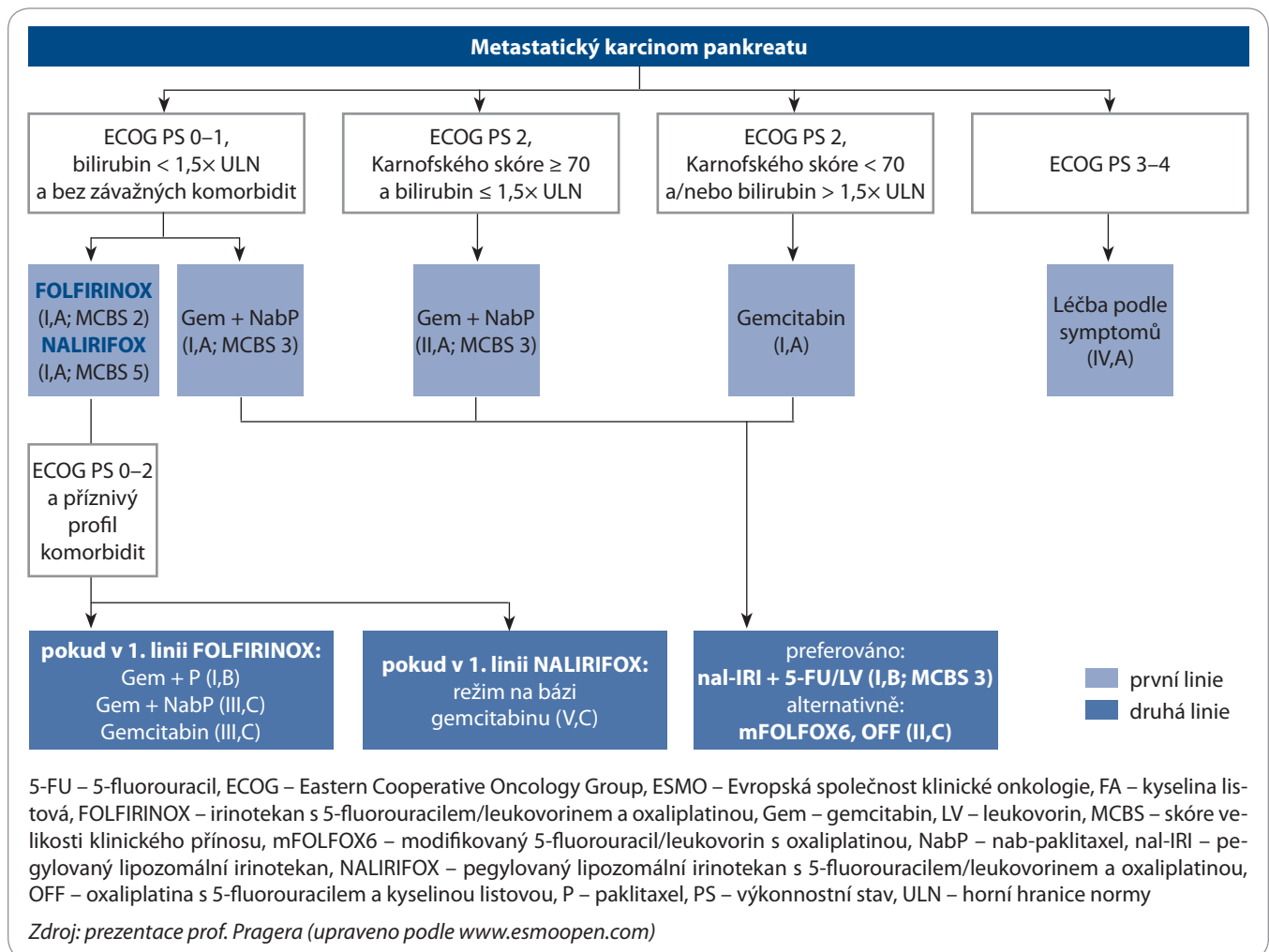
S doporučením IA figuruje NALIRIFOX i v amerických doporučeních National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pro management a léčbu mPDAC v první linii a na stejné pozici figuruje i v Modré knize České onkologické společnosti ČLS JEP.

Kontroverze první linie léčby mPDAC

Další část sympozia byla koncipována jako duel mezi dvěma pohledy na aktuální možnosti prvoliniové léčby metastatického karcinomu pankreatu. V roli obhájkyne dlouhodobě užívaného režimu FOLFIRINOX se představila Dr. Cindy Neuzilletová, PhD, z Institut Curie, Paříž, Francie. Advokátem režimu NALIRIFOX byl prof. Gerald Prager z Universitätsklinik für Innere Medizin I, Vídeň, Rakousko. Jejich názorový souboj řídil a usměrňoval předsedající prof. Seufferlein.

Dr. Neuzilletová se nejprve vrátila před již zmíněnou aktualizací guidelines ESMO z letošního dubna, kdy první linii léčby pacientů s mPDAC v dobrém výkonnostním stavu a bez jaterních abnormalit ovládal FOLFIRINOX, a to od zveřejnění výsledků studie PRODIGE 4 v r. 2011. V ní FOLFIRINOX oproti gemcitabinu prodloužil medián celkového přežití (OS) na 11,1 vs. 6,8 měsíce a snížil relativní riziko úmrtí o 43 % (poměr rizik HR 0,57). Z dnešního pohledu má tato studie své limity, ale o tom více v dalším průběhu duelu.

Na základě výsledků studie MPACT se v roce 2013 k možnostem léčby první linie u pacientů v o něco horším výkonnostním stavu připojil dublet gemcitabinu s nab-paklitaxelem (Gem + NabP) s dosaženým mediánem OS 8,5 měsíce oproti 6,5 měsíce s gemcitabinem samotným (HR 0,72).



Obr. 1. Doporučení ESMO pro management metastatického karcinomu pankreatu (po expresní aktualizaci z 9. dubna 2025).

„FOLFIRINOX je tedy pro nás něco jako starý známý přítel, na kterého jsme zvyklí. Víme, co od něj očekávat, a umíme jej s jistotou používat,“ konstatovala Dr. Neuzilletová. A protože její rolí v duelu bylo přinášet argumenty ve prospěch režimu FOLFIRINOX, uvedla výsledky metaanalýzy účinnosti chemoterapeutických režimů v první linii léčby mPDAC (Nichetti et al., JAMA Netw Open 2024). Analyzováno bylo celkem 2 581 pacientů užívajících v klinických studiích Gem + NabP, FOLFIRINOX nebo NALIRIFOX. Doba přežití bez progresu onemocnění (PFS) činila 5,7 měsíce pro Gem + NabP, 7,3 měsíce pro FOLFIRINOX a 7,4 měsíce pro NALIRIFOX. Celkové přežití pak ve stejném pořadí dosahovalo 10,4, resp. 11,7, resp. 11,1 měsíce.

„Oba triplety tedy byly vždy účinnější než Gem + NabP, ale mezi nimi navzájem

byly výsledky prakticky stejné. A kdyby se hodnotila i finanční toxicita, ve prospěch režimu FOLFIRINOX oproti NALIRIFOX by při srovnatelné účinnosti svědčila jeho nižší cena,“ uzavřela Dr. Neuzilletová.

OPRAVDU JSOU OBA TRIPLETY VE SVÉ ÚČINNOSTI STEJNÉ?

„Tak jednoduché to není,“ nesouhlasil se svou „soupečkou“ prof. Prager. Připomněl, že v tom, co bylo řečeno o první linii léčby, chybí přímé srovnání režimu FOLFIRINOX nebo modifikovaného režimu mFOLFIRINOX s kombinací Gem + NabP. Taková data nebyla dlouho k dispozici, až loni byly publikovány výsledky randomizované klinické studie fáze II PASS-01 (Knox et al., J Clin Oncol. 2024).

„Pravděpodobně byste řekli, že mFOLFIRINOX musel být v přímém souboji s Gem + NabP určitě lepší, ale vyšlo to nako-

nec úplně jinak,“ konstatoval prof. Prager. V mediánu PFS byl patrný jasný trend k nižší účinnosti režimu mFOLFIRINOX (4 měsíce) oproti Gem + NabP (5,5 měsíce), HR 1,39. „To zároveň znamená, že Gem + NabP je pravděpodobně mnohem lepší, než jsme si až dosud mysleli,“ dodal prof. Prager.

Uvedl i výsledky analýzy dat od téměř 300 pacientů z rakouského registru (Riedl et al., Eur J Cancer 2021), z nichž vyplývá, že Gem + NabP se svou účinností v první linii paliativní léčby mPDAC v klinické praxi triplet FOLFIRINOX vyrovná.

Vyšší účinnost Gem + NabP v přímém srovnání s trojkombinací mFOLFIRINOX potvrdila i japonská studie GENERATE (Ohba et al., Annals of Oncology 2023), ačkoli to její autoři původně vlastně neměli v úmyslu. Cílem totiž bylo potvrdit předpokládanou lepší účinnost v Japon-

Gemcitabin (PFS = 5 652, OS = 6 917 pacientů)	0,67 (0,59–0,77)	0,66 (0,56–0,78)	0,56 (0,45–0,70)	0,40 (0,25–0,65)	0,46 (0,32–0,66)
0,62 (0,54–0,72)	Gem + NabP (PFS = 2 553, OS = 2 578 pacientů)	0,98 (0,83–1,16)	0,83 (0,70–0,98)	0,60 (0,38–0,94)	0,68 (0,48–0,95)
0,55 (0,47–0,65)	0,88 (0,75–1,04)	FOLFIRINOX (PFS a OS = 954 pacientů)	0,85 (0,66–1,08)	0,61 (0,38–0,99)	0,69 (0,47–1,01)
0,43 (0,34–0,54)	0,69 (0,58–0,83)	0,78 (0,61–1,00)	NALIRIFOX (PFS a OS = 383 pacientů)	0,72 (0,45–1,16)	0,82 (0,56–1,20)
0,35 (0,22–0,55)	0,56 (0,36–0,87)	0,63 (0,39–1,02)	0,81 (0,50–1,30)	PAXG (PFS a OS = 42 pacientů)	1,14 (0,65–2,00)
0,32 (0,22–0,47)	0,52 (0,36–0,74)	0,59 (0,40–0,87)	0,75 (0,51–1,12)	0,93 (0,52–1,64)	Gem + NabP střídavě s FOLFOX (PFS a OS = 78 pacientů)

OS
 PFS
 komparátor
 číselné hodnoty = HR (95% CI)

CI – interval spolehlivosti, FOLFOX – 5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin; FOLFIRINOX – irinotekan s 5-fluorouracilem/leukovorinem a oxaliplatinou, HR – poměr rizik, NabP – nab-paklitaxel, NALIRIFOX – pegylovaný liposomální irinotekan s 5-fluorouracilem/leukovorinem a oxaliplatinou, OS – celkové přežití, PAXG – nab-paklitaxel, gemcitabin ± kapecitabin/oxaliplatin, PFS – přežití bez progresse

Zdroj: prezentace prof. Pragera (upraveno podle Mastrantoni et al., Lancet Oncology 2024)

Obr. 2. Srovnání chemoterapeutických režimů 1. linie u inoperabilního lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu pankreatu. Systematický přehled a Bayesova síťová metaanalýza.

sku hojně užívaného režimu S-IROX, přičemž mFOLFIRINOX i Gem + NabP byly podávány v kontrolních ramenech. „Ale Gem + NabP si opět vedl numericky nejlépe s mediánem OS 17,1 měsíce, což je o měsíc déle, než činí obecně průměrná doba přežití mPDAC, oproti 14 měsícům s režimem FOLFIRINOX a 13,6 měsíce s režimem S-IROX. Vítězem ve studii GENERATE se tedy stává dublet Gem + NabP, nikoli trojkombinace FOLFIRINOX,“ oznámil ve stylu předávání filmových Oscarů prof. Prager.

Zato NALIRIFOX (na rozdíl od režimu FOLFIRINOX) podstoupil přímý souboj s Gem + NabP již ve své registrační studii pro první linii léčby mPDAC NAPOLI-3 (Wainberg et al., Lancet 2023). „A v tomto případě máme vítěze jasně, protože s režimem NALIRIFOX dosáhl medián OS 11,1 měsíce oproti 9,2 měsíce s Gem + NabP, HR 0,83, a medián PFS 7,4 vs. 5,6 měsíce, HR 0,69,“ konstatoval prof. Prager. NALIRIFOX se tak stal zá-

roveň prvním lékem, který v první linii u mPDAC prodloužil OS ve srovnání se standardní léčbou Gem + NabP, nikoli se samotným kontrolním gemcitabinem.

V této souvislosti je dobré vrátit se ještě jednou ke studii PRODIGE 4 s režimem FOLFIRINOX. Z dnešního pohledu byla poměrně malá (171 pacientů z jedné země, konkrétně z Francie) a zařazení účastníků bylo limitováno horní věkovou hranicí 75 let. Naproti tomu do NAPOLI-3 bylo zařazeno 770 pacientů z celého světa a bez omezení věkem. NALIRIFOX se navíc od (m)FOLFIRINOX odlišuje nejen užitím pegylovaného liposomálního irinotekanu oproti konvenčnímu irinotekanu, ale také nižší dávkou oxaliplatiny (60 mg/m² ve studii NAPOLI-3 vs. 85 mg/m² ve studii PRODIGE 4). I v tom spočívá vysvětlení vynikající účinnosti s příznivějším bezpečnostním profilem režimu NALIRIFOX ve srovnání s (m)FOLFIRINOX.

V této souvislosti prof. Prager uvedl, že na konci loňského roku vyšel mi-

mořárně zajímavý systematický přehled a síťová analýza (Mastrantoni et al., Lancet Oncology 2024) shrnující všechny studijní výsledky gemcitabinu, Gem + NabP a režimů FOLFIRINOX i NALIRIFOX (obr. 2). V tomto nepřímém srovnání vychází NALIRIFOX v ukazateli OS lépe oproti gemcitabinu (HR 0,56), Gem + NabP (HR 0,83) i režimu FOLFIRINOX (HR 0,85, v tomto případě numericky, bez statistické významnosti). V ovlivnění PFS byly výsledky ještě lepší – HR 0,43 oproti gemcitabinu, HR 0,69 oproti Gem + NabP a HR 0,78 (bez statistické významnosti) oproti režimu FOLFIRINOX.

„To podle mne jasně dokazuje, že v tripletu NALIRIFOX máme pro pacienty s mPDAC k dispozici nový, lepší léčebný režim první linie,“ dodal prof. Prager a pokračoval: „Ostatně dá se to demonstrovat i na nepřímém srovnání s výsledky režimu mFOLFIRINOX, který dosud nebyl moc studován, v podmínkách klinické

praxe. Z různých publikovaných analýz vycházejí mediány OS dosažené při jeho reálném praktickém použití mezi 9 až 12 měsíci. To mne osobně tedy příliš nepřesvědčuje, zejména pokud se podíváte také na míru dosažení celkových léčebných odpovědí 20–30 %, zatímco NALIRIFOX v NAPOLI-3 měl 42 %. Uznávám, že vycházet z podobných porovnání je ošemetné, ale právě proto jsou pro nás data z reálné klinické praxe nesmírně cenná, protože pokrývají mnohem heterogennější skupinu nemocných oproti silně selektované populaci v klinických studiích,” uvedl prof. Prager.

PROFILY TOXICITY OBOU TRIPLETŮ SE OD SEBE VÝRAZNĚ LIŠÍ

Jak si stojí FOLFIRINOX a NALIRIFOX, pokud jde o spektrum nežádoucích účinků? Touto otázkou vrátil prof. Seufferlein pomyslný míč opět k Dr. Neuzilletové hrající v dresu FOLFIRINOX. Ta konstatovala, že možná nižší účinnost tohoto tripletového režimu ve studiích šla na vrub i jeho nežádoucím účinkům závislým na dávce. „Víme ale, že podpůrnou léčbou např. faktory stimulující kolonie granulocytů můžeme snížit riziko febrilní neutropenie, a také máme možnost upravit dávkování, aniž bychom tím ohrozili účinnost léčby z hlediska PFS i OS,” zdůraznila Dr. Neuzilletová. K tomu jsou k dispozici důkazy mj. z analýzy (Jung et al., *Ther Adv Med Oncol* 2023), do které bylo zahrnuto 37 studií s více než 2 000 pacienty užívanými mFOLFIRINOX ve 12 různých dávkovacích schématech – bylo jich tolik proto, že tato trojkombinace nedisponuje jednotným protokolem snižování dávky. Výsledkem bylo potvrzení podobné účinnosti, ale nižší toxicity režimu mFOLFIRINOX oproti FOLFIRINOX v plné dávce.

Také retrospektivní observační studie z klinické praxe v pěti evropských zemích (Taleb et al., *ESMO Open* 2020) přinesla srovnatelné výsledky účinnosti (medián OS 16 měsíců pro mFOLFIRINOX vs. 15 měsíců pro FOLFIRINOX).

„Naše křivka učení je dostatečně dlouhá na to, abychom věděli, jak s režimem FOLFIRINOX v praxi zacházet a jak se vypořádat s toxicitou. Redukce dávky je něco, co už jsme si osvojili, aniž bychom tím ohro-

žili výsledky pacientovy léčby,” vyjádřila své přesvědčení Dr. Neuzilletová.

Prof. Prager hájící barvy NALIRIFOX ovšem oponoval tím, že důležité je něco jiného, totiž odlišný profil toxicity této nově schválené trojkombinace. „NALIRIFOX z tohoto úhlu pohledu prostě není jen další alternativou k režimu FOLFIRINOX,” zdůraznil. I když se jedná o trojkombinaci chemoterapie, je podle dat ze studie NAPOLI-3 dokonce méně hematotoxická než dublet Gem + NabP.

Také riziko dalších nežádoucích účinků stupně ≥ 3 , zejména neuropatie, bylo ve srovnání s Gem + NabP nižší. Více bylo naopak případů průjmu, nevolnosti a zvracení.

Jak připomněl prof. Prager, existuje i poolovaná analýza bezpečnostních výsledků režimů NALIRIFOX, FOLFIRINOX a Gem + NabP z klinických studií fáze III (Nichett et al., *J Clin Oncol* 2023), která favorizuje NALIRIFOX z hlediska nejnižšího rizika výskytu nežádoucích účinků stupně ≥ 3 , pokud jde o neutropenii, febrilní neutropenii, trombocytopenii a periferní neuropatii. Pouze závažných průměrů bylo významně více (20 % v NAPOLI-3).

O bezpečnosti léčby však často více než randomizované studie vypovídá klinická praxe – prof. Prager proto odkázal na data z rakouského registru prezentovaná během letošního kongresu ESMO GI Friedrichem et al. (Abstrakt 271P). Mezi nežádoucími účinky stupně ≥ 3 souvisejícími s léčbou režimem NALIRIFOX figurují sestupně hypokalemie (14 %), neutropenie (7 %), únava (4 %) a anemie (2 %). „V porovnání s NAPOLI-3 je zajímavých jen 7 % závažných průměrů. Myslím, že to je přijatelné množství, které umíme zvládnout,” uvedl prof. Prager a dodal, že v rakouském registru při léčbě režimem NALIRIFOX se dosud nevyskytla ani jedna závažná periferní neuropatie.

KVALITA, NA KTERÉ ZÁLEŽÍ

„Studie NAPOLI-3 se také zabývala kvalitou života pacientů léčených režimem NALIRIFOX, nebo Gem + NabP,” navázal dalším tématem opět prof. Prager s tím, že se podle jeho názoru jedná o velmi důležitý cílový parametr. „Protože pokud léčíte lépe, také kvalita života vašeho pacienta je lepší a prodloužíte mu dobu do definitiv-

ního zhoršení jeho celkového stavu,” zdůraznil – a i v tomto případě je podle něj možno označit za vítěze NALIRIFOX.

Ve studii NAPOLI-3 byla kvalita života hodnocena samotnými pacienty pomocí standardizovaného dotazníku EORTC QLQ-C30 (Melisi et al., *ESMO* 2023, Poster 1619P). Medián doby do definitivního zhoršení skóre celkového zdravotního stavu (GHS) byl 15,7 měsíce pro NALIRIFOX vs. 12,2 měsíce pro Gem + NabP, HR 0,74 (trend bez statistické významnosti, nicméně, jak zdůraznil prof. Prager, prodloužení kvalitního života o tři měsíce má pro pacienty s mPDAC velkou hodnotu). Po 6 měsících došlo k definitivnímu zhoršení skóre GHS u 26,4 % pacientů ve skupině s režimem NALIRIFOX a u 31,7 % pacientů ve skupině s Gem+NabP.

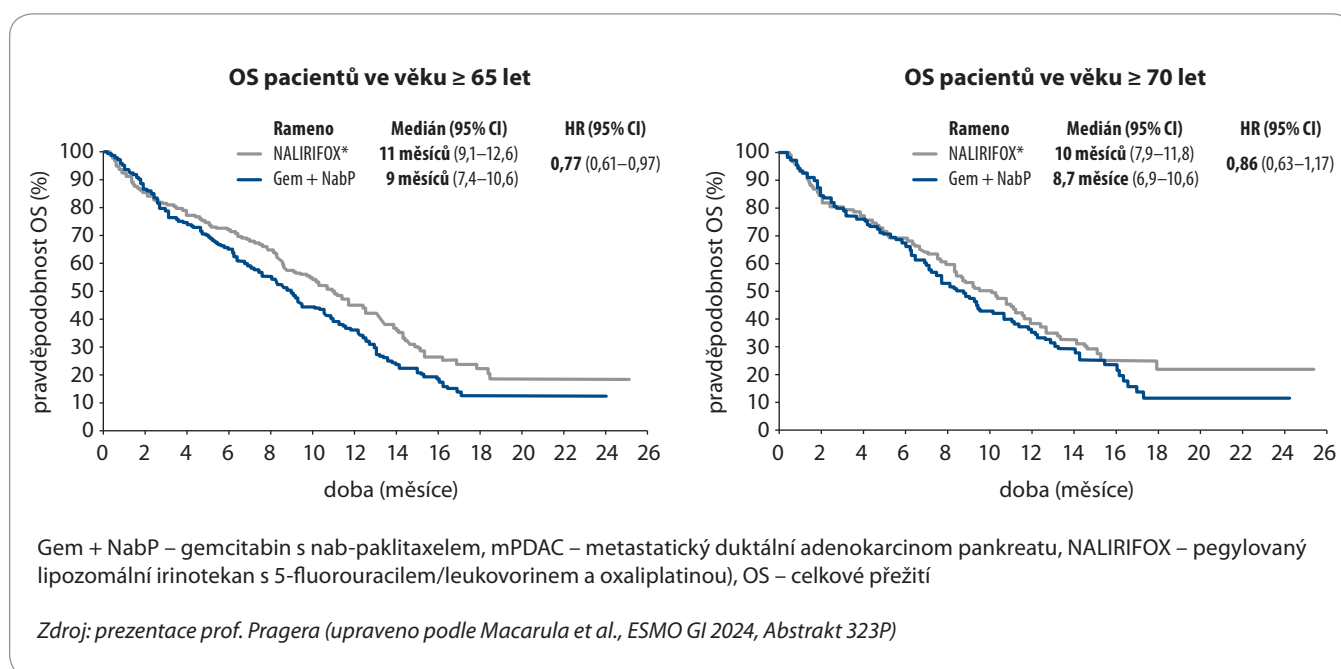
Dr. Neuzilletová navázala tím, že v souvislosti s režimem FOLFIRINOX byly studovány výsledky následné udržovací redukované léčby, a to i s ohledem na kvalitu života. Studie fáze III PRODIGE 35-PANOPTIMOX (Dahan et al., *J Clin Oncol* 2021) hodnotila strategii „stop-and-go”, tedy přerušování podávání oxaliplatin plus udržovací léčbu leukovorinem a 5-fluorouracilem (LV5FU2) po indukční chemoterapii režimem FOLFIRINOX u pacientů s mPDAC, s cílem omezit neurotoxicitu a prodloužit dobu bez progresu.

Pacienti byli randomizováni do tří ramen – buď k 6měsíční léčbě FOLFIRINOX, nebo ke 4 měsícům režimu FOLFIRINOX a poté udržovací léčbě leukovorinem s fluorouracilem (LV5FU), nebo k sekvenčnímu podávání gemcitabinu a FOLFIRI po 2 měsících.

Udržovací léčba LV5FU2 po 4 měsících indukčního režimu FOLFIRINOX negativně neovlivnila OS v porovnání 6měsíční plnou léčbou OS (10,1 vs. 11,2 měsíce) a s ohledem na kvalitu života může být vhodnou alternativou ke kontinuálnímu režimu FOLFIRINOX.

JAKÝ REŽIM ZVOLIT U STARŠÍCH PACIENTŮ S mPDAC?

Dr. Neuzilletová musela konstatovat, že pro FOLFIRINOX nejsou u sedmdesátníků a starších specifická data o účinnosti k dispozici, v retrospektivní analýze (Taleb et al., *ESMO Open* 2020) byla



Obr. 3. Celkové přežití starších pacientů s mPDAC ve studii NAPOLI-3 – léčba první linie.

hodnocena jen jedna společná kategorie > 65 let věku. „Máme však data z observačních studií z reálné klinické praxe, FOLFIRINOX a zejména mFOLFIRINOX u starších pacientů přináší podobné výsledky jako u těch mladších. Samozřejmě je často třeba s ohledem na toxicitu upravit dávkování, ale je to proveditelné,“ dodala dr. Neuzilletová.

Naproti tomu NALIRIFOX, jak uvedl prof. Prager, disponuje analýzou účinnostních a bezpečnostních výsledků u pacientů starších 65 let a ještě starších ze studie NAPOLI-3 (Macarula et al., ESMO GI 2024, Abstrakt 323P). Ze 770 randomizovaných pacientů jich bylo 50,1 % ve věku ≥ 65 let a 28,2 % ve věku ≥ 70 let. Medián OS při léčbě režimem NALIRIFOX vs. Gem+NabP u pacientů ≥ 65 let činil 11 vs. 9 měsíců (HR 0,77), a dokonce i u ≥ 70 let byl 10 vs. 8,7 měsíce (HR 0,86) (obr. 3).

„Dobrou zprávou je, že nežádoucí účinky stupně ≥ 3 se u starších pacientů nevyskytovaly častěji než v celkové léčené populaci. U nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, které vedly k přerušení léčby, také nevidíme žádný rozdíl mezi staršími pacienty a celkovou populací,“ zdůraznil prof. Prager.

Prof. Seufferlein poté formuloval závěry vyplývající z celého duelu: „Guide-

lines ESMO pro léčbu mPDAC první linie byly nedávno aktualizovány tak, aby zahrnuly nejnovější data, a na jejich základě doporučují se stejnou silou a úrovní důkazů vedle již zavedeného režimu FOLFIRINOX užití trojkombinace NALIRIFOX. Při volbě terapeutického režimu mPDAC, který by měl být v první linii vždy ten nejúčinnější pro daného pacienta, je třeba zohlednit také bezpečnost. Podpůrná léčba je v této souvislosti velmi důležitá. Klíčové jsou zkušenosti z reálné klinické praxe, protože u použití režimu NALIRIFOX v první linii léčby mPDAC jsme stále na začátku učební křivky, ale výsledky jsou již nyní velmi slibné.“

Kazuistika: NALIRIFOX v léčbě mPDAC – a co si z ní odnést?

Prof. Jörg Trojan z Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Německo, v další části sympozia prezentoval případ 69letého muže. Letos v lednu se dostavil se zhoršujícími se bolestmi břicha a úbytkem hmotnosti (–10 kg). Jak uvedl, obtíže trvaly již 4 měsíce. Pacient neměl žádné významné komorbidity, jeho výkonnostní stav byl hodnocen jako ECOG PS 0.

Provedené vyšetření výpočetní tomografií (CT) s kontrastní látkou ukázalo

nádor s primárním ložiskem v těle slivnky břišní a s difúzním šířením do jater. Ultrazvukem navigovaná biopsie prokázala středně diferencovaný duktální adenokarcinom pankreatu (PDAC).

Molekulární vyšetření neodhalilo absenci v expresi proteinů k opravě chybného párování bází (mismatch repair – MMR), nádor byl tedy klasifikován jako MMR proficientní. Byla potvrzena mutace RAS (KRASG12D), z biomarkerů byla vysoce zvýšená hladina nádorového antigenu CA19-9 (> 10 000 U/ml). Diagnóza byla uzavřena jako mPDAC.

Při následné terapeutické rozvaze se prof. Trojan s kolegy řídili především podle prioritizace cílů léčby, které u daného pacienta s ohledem na stadium onemocnění spočívalo především v symptomatickém zlepšení. Toho lze z vyšší pravděpodobností dosáhnout s nejúčinnějším režimem podávaným v první linii. Vzhledem k tomu, že NALIRIFOX byl ve studii NAPOLI-3 spojen s nejvyšší celkovou mírou odpovědi (41,8 %) i kontroly onemocnění (67,6 %), rozhodli se právě pro něj.

Během podávání režimu NALIRIFOX se u pacienta při druhém cyklu projevila neutropenie stupně 3 vyžadující podávání faktoru stimulujícího kolonie granu-

locytů (G-CSF) filgrastimu, dále průjem stupně 1 (v prvních 3 dnech cyklu) zvládnutelný loperamidem. Od třetího cyklu byly dávky oxaliplatiny a Nal-IRI sníženy o 20 % a pokračovala podpora G-CSF. Během pátého cyklu se projevil opět průjem stupně 1 s potřebou podávání loperamidu a na konci sedmého a osmého cyklu polyneuropatie stupně 1.

Léčebná odpověď byla při prvním restagingu na začátku dubna hodnocena jako stabilní onemocnění s mírným zmenšením nádoru, při druhém na konci května jako částečná remise.

Došlo k poklesu CA19-9 (na 8 671 U/ml v březnu a na 1 918 U/ml v květnu), pacient dosáhl symptomatického zlepšení s občasnými mírnými bolestmi břicha a stabilizace tělesné hmotnosti. Délka PFS u něj v současné době již přesáhla 6 měsíců a léčba režimem NALIRIFOX dále pokračuje s podporou G-CSF a 20% snížením dávky oxaliplatiny a Nal-IRI, což podle dostupných dat (*Patel, ASCO-GI 2025, Abstrakt 716, Poster H4*) obecně nemá vliv na účinnost. Jak závěrem připomněl prof. Trojan, i z této kazuistiky vyplývá, že při podávání režimu NALIRIFOX bývá pro zvládání nežádoucích účinků a úspěšné zajištění pokračování léčby často vyžadována podpůrná léčba G-CSF a antidiaroiiky.

První poznatky z praxe – zrodil se nový standard pro dosud neléčené pacienty s mPDAC?

Na závěr zavedl doc. Holger Rumpold z Ordensklinikum Linz, Rakousko, účastníky sympozia ještě jednou do světa rakouské klinické praxe a představil jim podrobněji výsledky recentně prezentované retrospektivní analýzy účinnosti a bezpečnosti režimu NALIRIFOX v první linii léčby mPDAC (*Rumpold, data on file; Friedrich et al., ESMO GI 2025, Abstrakt 271P*), z níž již v úvodním duelu částečně čerpal prof. Prager.

Studie proběhla ve spolupráci pěti rakouských center a zahrnovala původně 119 pacientů, z nichž 39 bylo z analýzy vyloučeno, zejména pro lokálně pokročilé, nikoli metastatické onemocnění.

Medián věku zbývajících 80 pacientů vhodných k analýze byl 62 let. Většina z nich byla ve výkonnostním stavu ECOG

PS 0, pouze dva měli ECOG 2. Tím se analýzovaní pacienti z klinické praxe lišili od populace ve studii NAPOLI-3, kde převládal ECOG PS 1. Medián počtu podaných cyklů NALIRIFOX byl 5,5, druhou linii léčby, většinou Gem + NabP, podstoupilo 54 % pacientů. „*Obě tato čísla jsou více než srovnatelná s tím, co známe ze studie NAPOLI-3,*“ uvedl doc. Rumpold a dodal: „*Za pozornost ovšem stojí, že léčbu třetí linie v naší retrospektivní studii podstoupilo již jen 13 % zařazených pacientů, taková je realita klinické praxe. Proto jsem přesvědčen, že je mimořádně důležité, abychom volili tu nejúčinnější kombinaci hned na začátku, protože během léčby dochází ke ztrátě pacientů.*“

Nežádoucí účinky jakéhokoli stupně byly ve studii z klinické praxe při léčbě režimem NALIRIFOX zaznamenány u 95 % pacientů, avšak závažné toxicity stupně 3 nebo 4 se vyskytly pouze u 22,5 % z nich. „*Incidence závažných nežádoucích účinků tedy byla výrazně nižší oproti studii NAPOLI-3, kde činila 71 %. Náš lepší výsledek byl pravděpodobně dán retrospektivním charakterem analýzy a také zkušeností zdravotníků ze zapojených center,*“ domnívá se doc. Rumpold.

Dobře známým a popsáním nežádoucím účinkem režimu NALIRIFOX je průjem, který byl v praxi hlášen u 50 % pacientů, ale závažných případů stupně ≥ 3 bylo jen 7 % (ve studii NAPOLI-3 20 %). „*I tak je nutno na jeho epizody myslet a pacienty dobře edukovat, optimálně jim při odchodu dát do kapsy rovnou jedno balení loperamidu,*“ doporučil doc. Rumpold.

Snížení dávky pro nežádoucí účinky bylo potřeba u 37,5 % pacientů z klinické praxe (oproti 54 % ve studii NAPOLI-3, nejčastěji bylo nutno redukovat oxaliplatinou kvůli výskytu neuropatií, které ovšem byly jen nižšího stupně. „*To, že mezi neuropatiemi nebyla prakticky žádná stupně 3–4, je důležitá informace, pokud budete po režimu NALIRIFOX ve druhé linii zvažovat dublet Gem + NabP, který také do určité míry neuropatie působí,*“ poznamenal doc. Rumpold.

V retrospektivní analýze z reálné klinické praxe nebyl zaznamenán žádný případ závažné neurotoxicity a nedošlo k žádnému úmrtí souvisejícímu s léčbou.

Z důvodu závažnější toxicity vyžadovalo 13 % pacientů hospitalizaci.

Pokud jde o klinické výsledky, míra kontroly onemocnění (disease control rate – DCR), tedy částečných odpovědí a stabilizace onemocnění, dosáhla v retrospektivní analýze z rakouské klinické praxe první linie léčby mPDAC režimem NALIRIFOX 57,5 %, částečných remisí bylo 37,5 %.

Medián OS činil v celé skupině 80 analyzovaných pacientů 11,15 měsíce, což koresponduje s výsledkem studie NAPOLI-3, a medián doby do selhání léčby (time to treatment failure – TFS), tedy do zahájení léčby první linie do zahájení léčby druhé linie, dosáhl 5,66 měsíce.

Mezi uvedenými 80 pacienty však bylo 13, kteří by nesplňovali kritéria pro zařazení do NAPOLI-3 (dva s ECOG 2, osm s bilirubinem > 3 mg/dl, tři s Hb < 9 g/dl, jeden s albuminem $< LLN$, jeden s trombocytopenií < 100 G/l a jeden se zvýšenou hodnotou INR). U nich byly výsledky horší, byť jen numericky, bez statistické významnosti. Pokud se tedy posuzovalo jen 67 pacientů z reálné praxe, kteří odpovídali zařazovacím kritériím do studie NAPOLI-3, byl medián jejich OS 12,79 měsíce (lepší než ve studii), DCR dosáhla 59,7 % a medián TFS 6,05 měsíce.

Důležitým poznatkem je skutečnost, že věk pacientů nad 65 let ani nad 70 let sám o sobě v reálné klinické praxi není prediktorem nižší účinnosti léčby režimem NALIRIFOX.

To nejdůležitější z analýzy rakouského registru tedy doc. Rumpold zrekapituloval v následujících větách. Bezpečnostní profil režimu NALIRIFOX byl v prostředí běžné klinické praxe plně srovnatelný s výsledky studie NAPOLI-3, ve výskytu závažných případů periferní neuropatie (0 vs. 3 %) a průjmu (7 vs. 20 %) byl i lepší. Celkový počet závažných nežádoucích účinků stupně 3 a více byl v klinické praxi nižší (22,5 vs. 71 %).

Výsledky celkového přežití byly v klinické praxi numericky srovnatelné s NAPOLI-3, zejména u pacientů, kteří by splňovali kritéria pro zařazení do této studie (12,79 vs. 11,1 měsíce).

Doc. Rumpold zdůraznil, že považuje za opodstatněné a užitečné sledovat a porovnávat údaje o výsledcích režimů

NALIROFOX, FOLFIRINOX a Gem + NabP v reálné klinické praxi.

„NALIRIFOX představuje novou možnost léčby mPDAC v první linii. Tento režim prokázal klinické přínosy s přijatelným bez-

pečnostním profilem, který je v souladu se známými nežádoucími účinky jednotlivých složek, ze kterých se skládá. Důkazy z jeho reálného použití v klinické praxi potvrzují účinnost a příznivý profil toxicity

přípravku NALIRIFOX,“ uzavřel celé symposium prof. Prager.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.

Na čem závisí dlouhodobé přežívání některých pacientů s mPDAC léčených Nal-IRI

Retrospektivní multicentrická studie NALLONG se zaměřuje na dlouhodobě přežívající pacienty s mPDAC léčené režimy obsahujícími liposomální irinotekan. Cílem je identifikovat klinické faktory spojené s delším přežitím a zhodnotit vliv předchozí léčby konvenčním irinotekánem a provedené pankreatektomie.

V průběhu letošního kongresu ESMO GI byla prezentována analýza (Ueno *et al.*, Abstrakt 293P), zahrnující 163 pacientů z pěti zemí (Rakousko, Belgie, Německo, Japonsko a Jižní Korea) rozdělených podle hypotézy do tří podskupin:

- s předchozí léčbou konvenčním irinotekánem (n = 21),
- superrespondéři s poměrem PFS při léčbě Nal-IRI oproti předchozí léčbě $\geq 2,8$ (n = 44),
- po pankreatektomii vč. Whippleovy operace provedené před léčbou Nal-IRI (n = 60).

Pacienti s předchozí konvenční léčbou irinotekánem (průměrný věk 59,3 roku) měli převážně metachronní onemocnění (90,5 %) a většina z nich měla primární nádor hlavy pankreatu (71,4 %). medián doby celkového přežití od diagnózy mPDAC, resp. od zahájení léčby Nal-IRI byl v této podskupině 31,3 měsíce, resp. 15 měsíců.

Superrespondéři (průměrný věk 64,6 roku) měli často přítomnou mutaci RAS/KRAS (61,9 %) a medián OS od diagnózy mPDAC činil 34,3 měsíce, resp. 27,1 měsíce od zahájení Nal-IRI.

Pacienti s provedenou resekci nádoru (průměrný věk 64 let) měli převážně metachronní onemocnění (80 %) a většina z nich (82,1 %) měla přítomno jediné metastatické ložisko, nejčastěji v játrech (45 %), a primární nádor byl převážně v hlavě pankreatu (61,7 %). V této podskupině dosáhl medián OS 42,2 měsíce od diagnózy mPDAC, resp. 19,3 měsíce od zahájení léčby Nal-IRI.

Prezentovaná analýza potvrdila existenci superrespondérů s výjimečně dlouhým přežitím v klinické praxi. Předchozí léčba konvenčním irinotekánem neměla negativní vliv na účinnost Nal-IRI. Naopak se zdá, že předchozí pankreatektomie může být spojena s delším celkovým přežitím. Výsledky tak mj. i podporují význam personalizovaného přístupu k terapii mPDAC.