

Nové perspektivy léčby pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu

V Evropě ročně přibude více než milion nových případů karcinomů gastrointestinálního traktu, 146 000 z nich připadá na karcinom pankreatu. Bohužel, roční mortalita se u tohoto onemocnění prakticky rovná incidenci – a ta se bude v příštích letech stále zvyšovat...

Těmito slovy zahájil prof. Eric Van Cutsem z Katholieke Universiteit Leuven, Belgie, symposium pořádané s podporou společnosti Servier v rámci letošního zářijového kongresu Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO).

Uvedl dále, že v roce 2022 bylo celosvětově hlášeno 510 992 nových případů karcinomu pankreatu a odhaduje se, že do roku 2040 incidence stoupne o bezmála 62 % – na 305 860 ročně. Pokud se neobjeví nové, účinnější možnosti léčby, mortalita související s karcinomem pankreatu za stejné období vzroste o 64 % na 299 258 úmrtí celosvětově ročně (obr. 1) [1].

„Úspěšnost klinických studií fáze III u karcinomu pankreatu je velmi nízká. Za posledních devět let jich selhalo 21. Pozitivní výsledky prokázaly pouze dvě studie s pegylovaným lipozomálním irinotekanem v 1. a 2. linii a jedna studie s olaparibem v udržovací léčbě,“ připomněl prof. Van Cutsem.

Pegylovaný lipozomální irinotekan mění klinickou praxi

Jak uvedl další přednášející prof. Gerald Prager z Medizinische Universität Wien, Rakousko, zatím nejúčinnější možností léčby pro většinu pacientů s karcinomem pankreatu zůstává chemoterapie. „Více než 90 % pacientů má přítomnu mutaci KRAS, která je charakteristickým znakem karcinomu pankreatu,“ připomněl prof. Prager s tím, že u zbývajících malých částí pacientů bez této mutace stojí za to otestovat panel genů, protože je pravděpodobné, že se mezi nimi najde nějaká řídicí mutace (*NTRK*, *ROS1*, *ALK*, *RET*, *NRG1*, *BRAF*) nebo mikrosatelitová nestabilita, na něž by bylo možno zacílit léčbu.

Prof. Prager dále uvedl, že mutace KRAS zůstávala až dosud cílem, který nebylo možno léčbou ovlivnit. Aktuálně se i u karcinomu pankreatu studují ireverzibilní inhibitory proteinu KRASG12C sotorasib a adagrasib, dále třeba první lék

z kategorie multi-RAS inhibitorů či protilátky proti CD73, CD40 nebo klaudin.

Jak ale zdůraznil prof. Prager, lékem, který mění klinickou praxi již dnes, je pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI), který ESMO zařadila do svých doporučení:

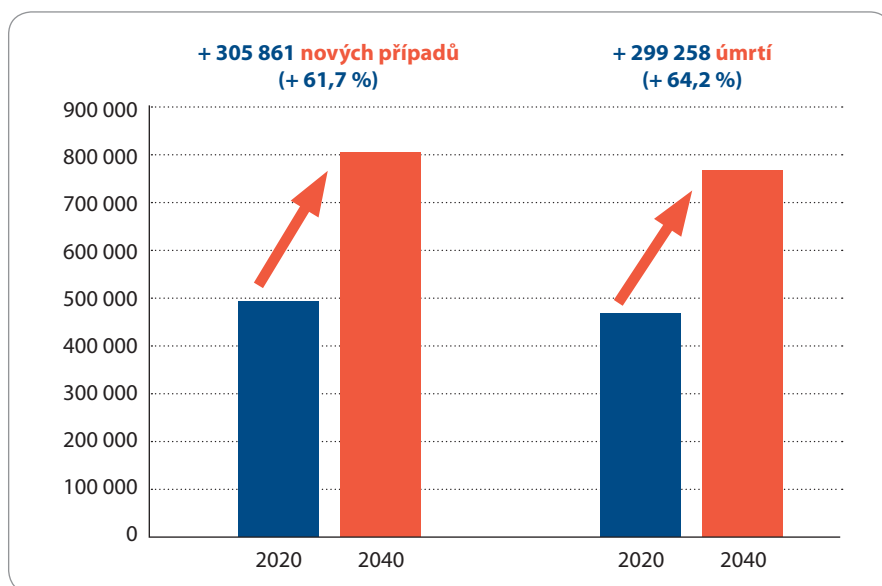
- v kombinaci s oxaliplatinou + 5-fluorouracilem/leukovorinem (NALIRIFOX) jako standard 1. linie léčby pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu (na základě výsledků studie NAPOLI-3);
- v kombinaci s 5-fluorouracilem/leukovorinem (nal-IRI + 5-FU/LV) k léčbě metastatického adenokarcinomu pankreatu u pacientů, kteří progredovali po léčbě gemcitabinem (na základě výsledků studie NAPOLI-1).

NAPOLI-3: dobré zprávy i po 29 měsících

„NAPOLI-3 byla od roku 2013, kdy byly publikovány výsledky nab-paklitaxelu, první klinickou studií fáze III, v níž byla prodloužena doba přežití pacientů s karcinomem pankreatu,“ vyzdvihla hned úvodem svého sdělení prof. Teresa Macarulla Mercadé z Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Do otevřené studie NAPOLI-3 bylo od února 2020 do srpna 2021 zařazeno 770 pacientů s metastatickým, dosud neléčeným karcinomem pankreatu. Byli randomizováni k podávání NALIRIFOX, nebo nab-paklitaxelu s gemcitabinem (Gem + NabP). Obě ramena byla, jak zdůraznila prof. Macarulla Mercadé, demograficky dobře vyvážená, včetně srovnatelného zastoupení pacientů s jaterními metastázami. Střední délka sledování činila 16,1 měsíce.

Primárním cílem byla doba celkového přežití (overall survival – OS). Její medián dosáhl 11,1 měsíce s NALIRIFOX vs. 9,2 měsíce s Gem + NabP, poměr rizika (hazard



Obr. 1. Odhadovaný globální nárůst incidence karcinomu pankreatu [1].

ratio, HR) 0,83. Z léčby profitovali pacienti napříč všemi podskupinami, bez ohledu na přítomnost jaterních metastáz či věk.

Prof. Macarulla Mercadé v průběhu symposia prezentovala i nové výsledky získané po 29 měsících sledování pacientů ze studie NAPOLI-3. Medián OS zůstává beze změny (11,1 vs. 9,2 měsíce). „Po roce žilo stále 46 % pacientů léčených kombinací NALIRIFOX oproti necelým 40 % s Gem + NabP, po 18 měsících se jednalo o 26,6 vs. 20 %,“ uvedla přednášející a dodala: „Míra dosažení objektivních léčebných odpovědí 42 % v rameni s NALIRIFOX je jedna z nejvyšších, jaké kdy byly ve studiích fáze III u karcinomu pankreatu pozorovány. Také medián trvání odpovědi 7 měsíců je dosud nejdelší.“ Medián doby přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival – PFS) rovněž favorizuje NALIRIFOX oproti Gem + NabP, dosahuje 7,4 vs. 5,6 měsíce (HR 0,69).

Zvláštní pozornost věnovala prof. Macarulla Mercadé bezpečnosti léčby. Upozornila na skutečnost, že v rameni s NALIRIFOX byl nižší výskyt hematologických toxicit i periferních neuropatií oproti Gem + NabP. Pacienti s NALIRIFOX si ve srovnání s Gem + NabP udrželi déle i kvalitu života – medián doby do definitivního zhoršení celkového stavu byl 15,7 vs. 12,2 měsíce a po 6 měsících dospělo do definitivního zhoršení 26,4 vs. 31,7 % pacientů.

„Polovina pacientů zařazených do studie NAPOLI-3 byla starší 65 let a skoro třetina měla 70 a více let. Proto byla předem naplánována analýza výsledků NALIRIFOX v této rizikové populaci,“ uvedla prof. Macarulla Mercadé. Ukázalo se, že medián OS mezi nemocnými ≥ 65 let dosáhl v porovnání s Gem + NabP 11 vs. 9 měsíců (poměr rizik HR 0,77 byl dokonce příznivější než v celé studované populaci) a mezi pacienty ≥ 70 let 10 vs. 8,7 měsíce (HR 0,86).

Výskyt nežádoucích účinků a jejich spektrum byly u starších pacientů srovnatelné s celou studovanou populací.

„V kontextu výsledků studie NAPOLI-3 i jejich recentních analýz lze říci, že NALIRIFOX nabízí v 1. linii léčby metastatického karcinomu pankreatu jasný klinický přínos, aniž by zhoršil kvalitu života nebo celkový stav. Po 29měsíčním sledování u pacientů ze studie NAPOLI-3 NALIRIFOX i nadále vykazuje lepší OS ve srovnání s Gem + NabP. Vyšší

věk pacientů není při léčbě NALIRIFOX prognostickým faktorem úmrtnosti nebo progresu onemocnění a tato kombinace je i pro ně vhodným standardem léčby v 1. linii,“ shrnula závěrem prof. Macarulla Mercadé.

NALLONG: hledání klíče k dlouhodobým výsledkům

Prof. Jean-Luc van Laethem z Hôpital Erasme v Bruselu, Belgie, se v dalším sdělení nejprve zamyslel nad tím, jak vlastně hodnotit dlouhodobý prospěch z léčby metastatického karcinomu pankreatu. Podle jeho osobního názoru by jako dlouhodobě profitující měli být označováni pacienti žijící déle, než je medián přežití ve studiích (1 rok), popřípadě pacienti žijící dva roky a déle. Připomněl, že dlouhodobé výsledky závisejí samozřejmě na mnoha faktorech, jako jsou odpověď na léčbu a délka expozice, dlouhodobá tolerance léčby, celkový, sociální i nutriční stav, biologie nádoru a jeho molekulární a imunitní profil, přístup k inovativním terapiím, integrativní a podpůrná péče a kvalita života.

Prof. van Laethem prezentoval výsledky recentní metaanalýzy sedmi studií fáze III s 2 581 pacienty týkajících se 1. linie léčby metastatického karcinomu pankreatu [2]. Zatímco délka přežití bez progresu onemocnění byla ve všech podobná, celkové přežití se lišilo – 2leté OS se pohybovalo od 9 % (Gem + NabP) přes 10–15 % (FOLFIRINOX) až po 26 % (NALIRIFOX). „Posledně jmenovaná kombinace je tedy z hlediska dlouhodobých výsledků již v první linii velmi slibná, bude zajímavé sledovat, co přinesou ještě delší sledování,“ uvedl prof. van Laethem.

Ve 2. linii léčby ve studii NAPOLI-1 zlepšilo podávání pegylovaného lipozomálního irinotekanu s 5-fluorouracilem/leukovorinem (nal-IRI + 5-FU/LV) signifikantně výsledky přežití u pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu předléčených režimem na bázi gemcitabinu oproti režimu 5-FU/LV samotnému – míra ročního OS 26 vs. 16 %. Jako prognostické faktory lepšího výsledku u pacientů přežívajících rok a déle byly identifikovány věk ≤ 65 let, Karnofského výkonnostní stav (KPS) ≥ 90 , poměr neutrofilů k lymfocytům (NLR ≤ 5), koncentrace karbohydrátového antigenu (CA 19-9) < 59 U/ml a nepřítomnost jaterních metastáz vs. metastázy v jiných lokalitách.

„Je tedy zřejmé, že existují podskupiny pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu, kteří přežívají déle než jiní, ale jak a čím je to ovlivněno v reálné klinické praxi, o tom víme zatím jen velmi málo,“ konstatoval prof. van Laethem. Proto vznikla multicentrická retrospektivní neintervenční studie NALLONG, do níž bylo zařazeno 163 pacientů z center v Rakousku, Belgii, Německu, Japonsku a Jižní Koreji, kteří v období od ledna 2018 do prosince 2021 obdrželi po selhání chemoterapie na bázi gemcitabinu alespoň jednu dávku nal-IRI + 5-FU/LV a přežili nejméně rok od zahájení terapie. Pro účely deskriptivní analýzy byly od všech shromážděny demografické údaje, informace o charakteristice jejich onemocnění, o způsobu léčby a její bezpečnosti, o prognostických faktorech a biomarkerech a o dosaženém PFS i OS.

Prof. van Laethem představil výsledky průběžné analýzy studie NALLONG, které byly prezentovány i v posterové sekci kongresu ESMO.

Ze všech zařazených pacientů jich nal-IRI bylo 6,1 % exponováno již v 1. linii léčby, většina (75 %) jej dostávala ve 2. linii, zbývající část (18,4 %) ve 3. linii a liniích vyšších. Medián trvání léčby nal-IRI od zahájení do ukončení byl 8,4 měsíce. Do termínu uzávěrky dat ukončilo léčbu nal-IRI 85,3 % pacientů, z nich 70,5 % z důvodu progresu onemocnění. Nežádoucí účinky stupně 3/4 se vyskytly u 27 % pacientů.

Medián OS od stanovení diagnózy metastatického karcinomu pankreatu činil 34,3 měsíce a od zahájení léčby nal-IRI 21 měsíců (tab. 1, 2). „Medián OS byl srovnatelný s výsledky podskupiny pacientů ze studie NAPOLI-1, kteří na léčbě přežili déle než rok, ale v NALLONG se jednalo o pacienty starší než v NAPOLI-1, jejich průměrný věk při stanovení diagnózy byl 66,3 roku, a navíc absolvovali více předchozích systémových terapií – střední počet byly čtyři,“ uvedl prof. van Laethem s tím, že z účastníků studie NALLONG jich je po ukončení stále cca 20 % naživu.

„Hlubší zkoumání dat získaných od pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu, kteří jsou v reálné klinické praxi léčeni nal-IRI a dlouhodobě s ním přežívají, nám, jak věřím, pomůže pochopit přínos této léčby v čase a umožní nám lépe poznat prognostické faktory těchto výsledků,“ zřekapituloval prof. van Laethem.

Cesta k nal-IRI ve vyšší linii vede přes gemcitabin – lze ji urychlit?

Jak již bylo řečeno, na základě výsledků studie NAPOLI-1 je použití nal-IRI + 5-FU/LV ve vyšší linii léčby metastatického karcinomu pankreatu vázáno na předchozí selhání terapie na bázi gemcitabinu. Dr. Masafumi Ikeda z National Cancer Center East, Kashiwa, Japonsko, v závěrečném sdělení prezentoval výsledky japonské otevřené, randomizované studie fáze II/III GENERATE, která ověřila, jak volba prvoliniové léčby ovlivní výsledky pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu i možnosti výběru další terapie.

Závěrečné výsledky studie GENERATE byly zveřejněny v posterové sekci kongresu ESMO [3]. Ve studii bylo analyzováno 527 pacientů s metastatickým nebo recidivujícím karcinodem pankreatu, kteří dosud neabsolvovali systémovou léčbu, byli ve věku 20–75 let a ve výkonnostním stavu ECOG PS 0–1. Byli randomizováni k podávání Gem + NabP, modifikovaného režimu mFOLFIRINOX nebo S-IROX. Cílem bylo zjistit, zda existuje v 1. linii léčby účinnější volba než Gem + NabP.

Ani mFOLFIRINOX, ani S-IROX superiority oproti Gem + NabP neprokázaly. Medián OS (primární cíl) dosáhl 15,3 měsíce v rameni Gem + NabP, 12,5 měsíce v rameni mFOLFIRINOX (poměr rizik (HR) 1,27) a 13,2 měsíce v rameni S-IROX (HR 1,23).

Následná protinádorová léčba byla podána 85,8 % pacientů z ramene s Gem + NabP, 86,9 % pacientů z ramene s mFOLFIRINOX a 87,5 % pacientů z ramene s S-IROX.

Mezi jednotlivými rameny pak byly zásadní rozdíly v následné léčbě. Režimy

Tab. 1. Studie NALLONG – celkové přežití [4].

	od diagnózy metastatického karcinomu pankreatu	od zahájení léčby nal-IRI
počet událostí	131	131
P25 (95% CI), měsíce	25,7 (23,3–27,5)	15,5 (14,7–16,3)
medián (95% CI), měsíce	34,3 (30,4–37,5)	21,0 (19,0–23,7)
P75 (95% CI), měsíce	47,4 (43,3–52,3)	29,1 (27,1–33,5)

nal-IRI – pegylovaný lipozomální irinotekan

Tab. 2. Studie NALLONG – přežití bez progresu onemocnění [4].

	v paliativní 2. linii léčby	od zahájení léčby nal-IRI
počet událostí	141	151
medián (95% CI) měsíců	11,2 (9,1–13,4)	11,8 (9,9–14,0)

nal-IRI – pegylovaný lipozomální irinotekan

obsahující nal-IRI dostalo 38,1 % pacientů z ramene s Gem + NabP, 11,4 % pacientů z ramene s mFOLFIRINOX a 15,3 % pacientů z S-IROX – u obou posledně jmenovaných byla další volbou léčba na bázi gemcitabinu. To znamená, že režim na bázi nal-IRI tyto pacienti dostali až ve 3. linii, event. linii vyšší. Na základě výsledků účinnosti dosažených ve studii GENERATE se proto v Japonsku doporučuje Gem + NabP jako léčba metastatického karcinomu pankreatu 1. linie.

Na závěr předsedající prof. Macarulla Mercadé shrnula symposium do těchto bodů:

- Karcinom pankreatu je celosvětově narůstajícím zdravotním problémem.

- Pegylovaný lipozomální irinotekan plus fluorouracil a leukovorin (Nal-IRI+5FU/LV) se stal standardem péče o pacienty s metastatickým karcinodem pankreatu, jejichž onemocnění progredovalo po léčbě gemcitabinem.
- NALIRIFOX (Nal-IRI v kombinaci s oxaliplatinou, 5-fluorouracilem a leukovorinem) je možným novým standardem v 1. linii léčby metastatického karcinomu pankreatu. Ve studii NAPOLI-3 prokázal klinický přínos a odpovídající bezpečnostní profil, a to i u pacientů starších 65 let a u asijské populace.
- Projekt NALLONG studuje skupinu dlouhodobě přežívajících pacientů léčených Nal-IRI s mediánem OS delším než 1 rok (viz rámeček).

Klíčové závěry průběžné analýzy studie NALLONG [4]

- Byla identifikována skupina pacientů z klinické praxe s metastatickým karcinodem pankreatu dlouhodobě přežívajících min. 1 rok od začátku léčby.
- Medián OS od zahájení léčby nal-IRI dosáhl 21 měsíců, což je výsledek srovnatelný s OS dlouhodobě přežívajících pacientů v rámci studie NAPOLI-1 (19,1 měsíce).
- Pacienti ve studii NALLONG vykazovali zvýšenou senzitivitu vůči systémové chemoterapii s mediánem PFS ve 2. linii 11,2 měsíce.
- Léčba nal-IRI dosáhla příznivých výsledků ve všech léčebných liniích.
- V retrospektivní analýze nebyly zaznamenány žádné nové bezpečnostní signály.
- Pozorovaná délka OS 34,3 měsíce od stanovení diagnózy metastatického karcinomu pankreatu je z vědeckého hlediska vysoce zajímavá. Probíhající analýzy mají za cíl identifikovat specifické charakteristiky této populace pacientů.

Literatura

1. Presentace prof. Van Cutsema, upraveno podle Globocan 2022 Cancer tomorrow. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>.

2. Nichetti F, Rota S, Ambrosini P et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and gemcitabine with nab-paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. [online]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2813517>.

3. Kobayashi S, Ohba A, Ozaka M et al. 1527P – GnP vs mFOLFIRINOX or S-IROX in metastatic pancreatic cancer: 1-year follow-up updated data from the GENERATE (JCOG1611). [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/gnp-vs-mfolfirinox-or-s-irox-in-metastatic-pancreatic-cancer-1-year-follow-up-updated-data-from-the-generate-jcog1611>.

4. Ueno M, Yoo C, Macarulla Mercade T et al. 1519P – Real-world evidence on long-term survivors of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) pre-

viously treated with liposomal irinotecan: NALLONG study. [online]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/real-world-evidence-on-long-term-survivors-of-metastatic-pancreatic-ductal-adenocarcinoma-mpdac-previously-treated-with-liposomal-irinotecan-nal>.

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

PF 2025

**AŽ VÁM NOVÝ ROK
PŘINESE VŠE, CO SI
ZE SRDCE PŘEJETE.**



Care Comm
we care...