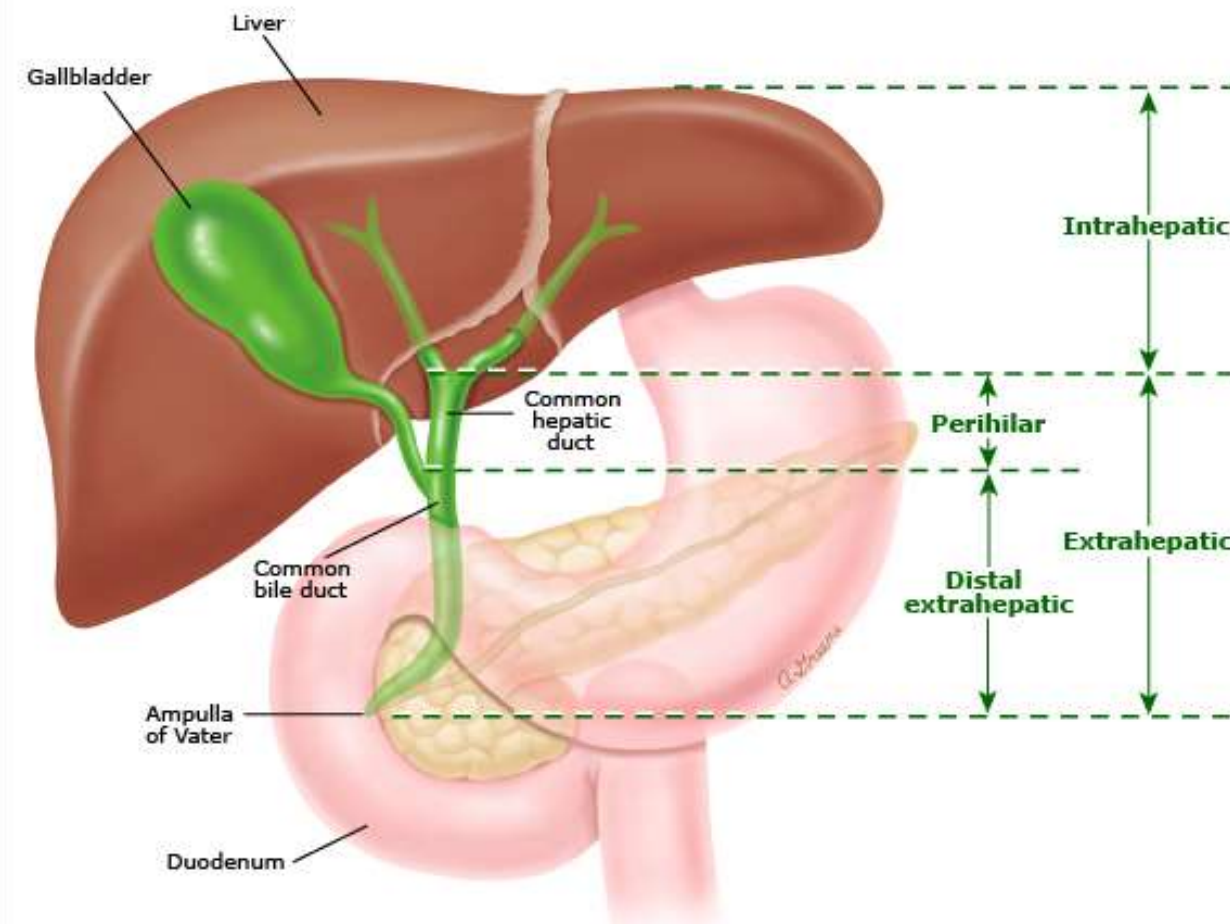


Systemová léčba cholangiocelulárního karcinomu

Jan Novotný

Anatomic classification of cancers of the human biliary tract



Červeně bold = statisticky významný

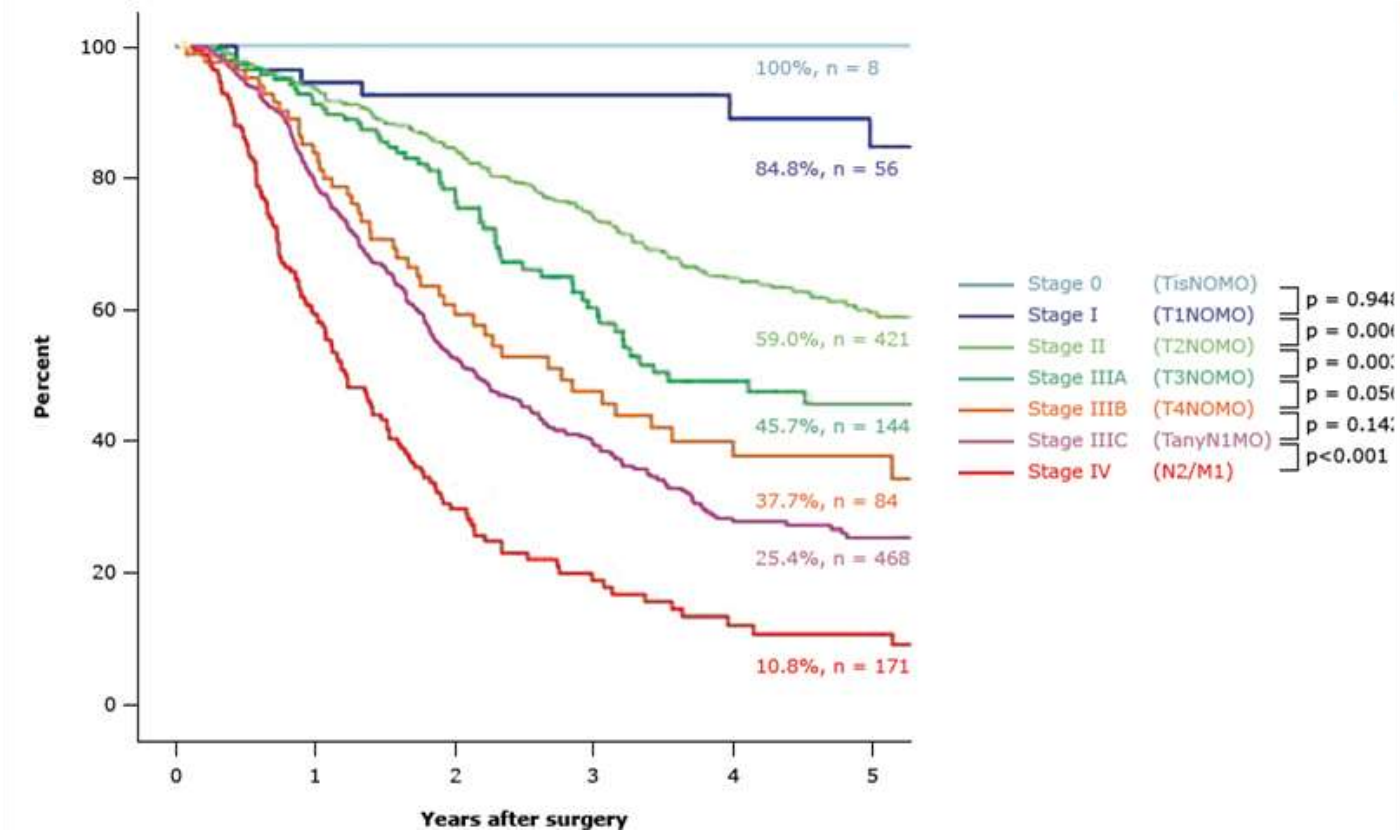
Reskabilní karcinom žlučových cest

Adjuvantní terapie

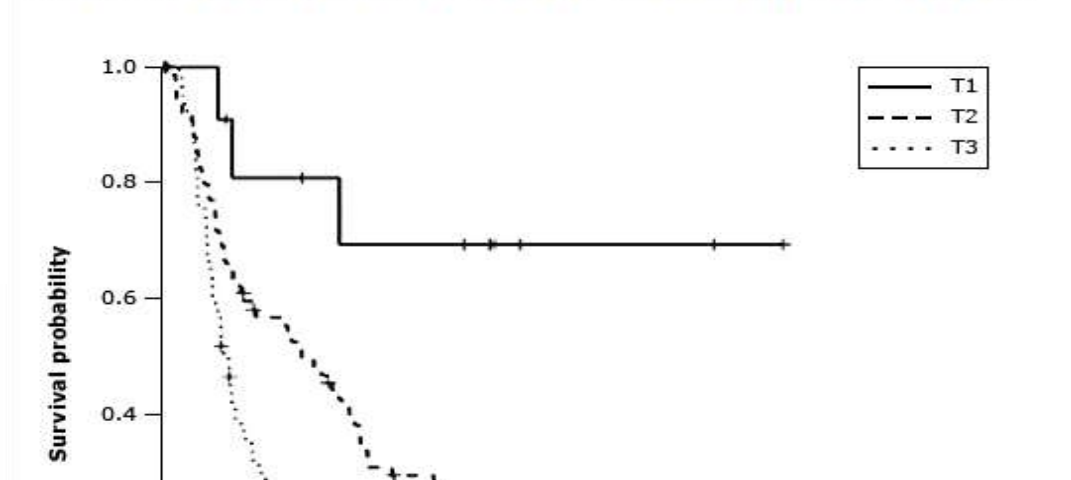
Resekabilní karcinom žl. cest

Rozvaha

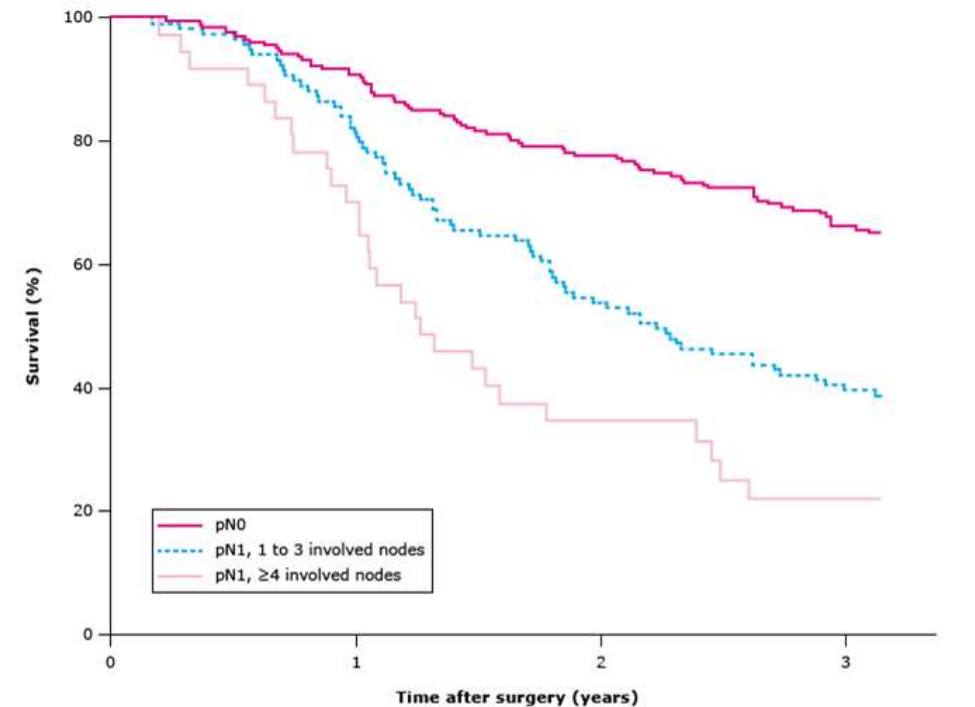
Overall survival after resection of a perihilar cholangiocarcinoma in a series of 1352 patients, stratified according to AJCC 8th edition prognostic stage groupings



Survival of cholangiocarcinoma of the distal bile duct based on AJCC 8th edition tumor (T) categories



Survival after potentially curative resection in a multi-institutional series of 370 patients undergoing pancreaticoduodenectomy for a distal bile duct cancer



Reskabilní karcinom žlučových cest

Adjuvantní terapie ☹️

Start adjuvantní chemoterapie do 4 měsíců od operace

Studie	Režim	
ESPAC 3	GEM vs FUFA vs obs	MOS (M): 19,5 vs 18,3 vs 27,2, ns
BILCAP	CAPE vs obs	MOS (M): 53 vs 36, HR 0,75
ACTICCA-1	cDDP/GEM vs CAPE	<i>ongoing</i>
JCOG1202	S1 vs obs	3-leté OS: 77 vs 68 %
PRODIGE 12	GEMOX vs obs	MRFS (M): 30,4 vs 18,5, ns
BCAT	GEM vs obs	MOS (M): 62,3 vs 39,9, ns
SWOG 0809	GEMCAP – CHRT, fáze II	2-leté OS: 65 %

Reskabilní karcinom žlučových cest

Adjuvantní terapie

Metaanalýza J Clin Oncol 2012, 30: 1934

Klíčová zjištění:

přežití je signifikantně prodlouženo

chemoterapií OR 0,39

chemoradioterapií OR 0,61

přežití není signifikantně prodlouženo

radioterapií OR 0,98

Reskabilní karcinom žlučových cest

Adjuvantní terapie

Indikace:

ECOG 0-1 (2)
stádium III

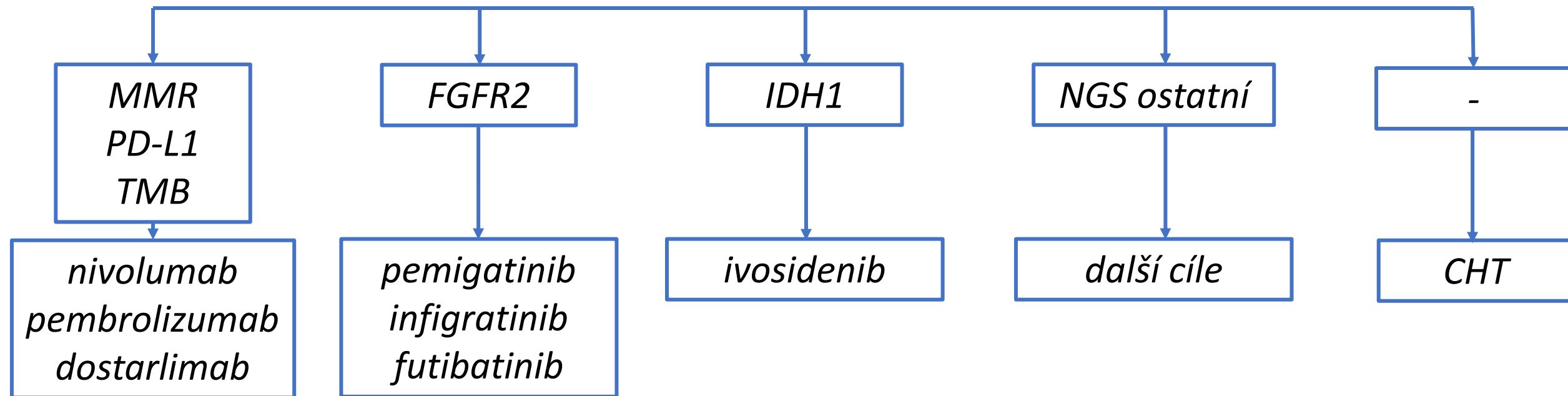
... nicméně observace je také možná alternativa

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Diagnostika nádoru
 - Histopatologická verifikace perkutánní
 - když se nezvažuje transplantace
 - Histopatologická verifikace cestou endoskopickou
 - když se nezvažuje transplantace biopsie pod endoSONO možná
 - ovšem při úvaze o transplantaci jen brush cytologie

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Molekulární charakteristika nádoru



Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Faktory podstatné pro rozhodnutí o volbě léčby
 - Výkonnostní stav pacienta
 - ECOG 0-2 (3)
 - Věk pacienta a jeho komorbidity
 - Jaterní a ledvinná funkce, dřeňová rezerva

Inoperabilní nemetastatický karcinom žlučových cest

- Terapie nádoru
 - Lokoregionální léčba angio(intervenční) a lokálně ablativní
 - Individuálně možno zvážit dle možností pracoviště
 - γ^{90}
 - TACE
 - MWA

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Terapie nádoru
 - Systémová chemoterapie

Studie	Režim CHT		linie	MOS (M)	
ABC 02	cDDP GEM	GEM	1	11,7	8,1
TOPAZ 01	CDDP GEM DURVA	CDDP GEM	1	12,5	11,5
FUGA-BT	CDDP S-1	CDDP GEM	1	15,1	13,4
NCT01470443	GEMOX	CAPOX	1	10,4	10,6

18M – OS 35,1 vs 25,6 M

24M – OS 24,9 vs 10,4 M

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Terapie nádoru
 - Systémová chemoterapie

Studie	Režim CHT		linie	MOS (M)	
ABC 06	FOLFOX	BSC	2	6,2	5,3
NIFTY	nanolRI	IRI	2	8,6	5,5

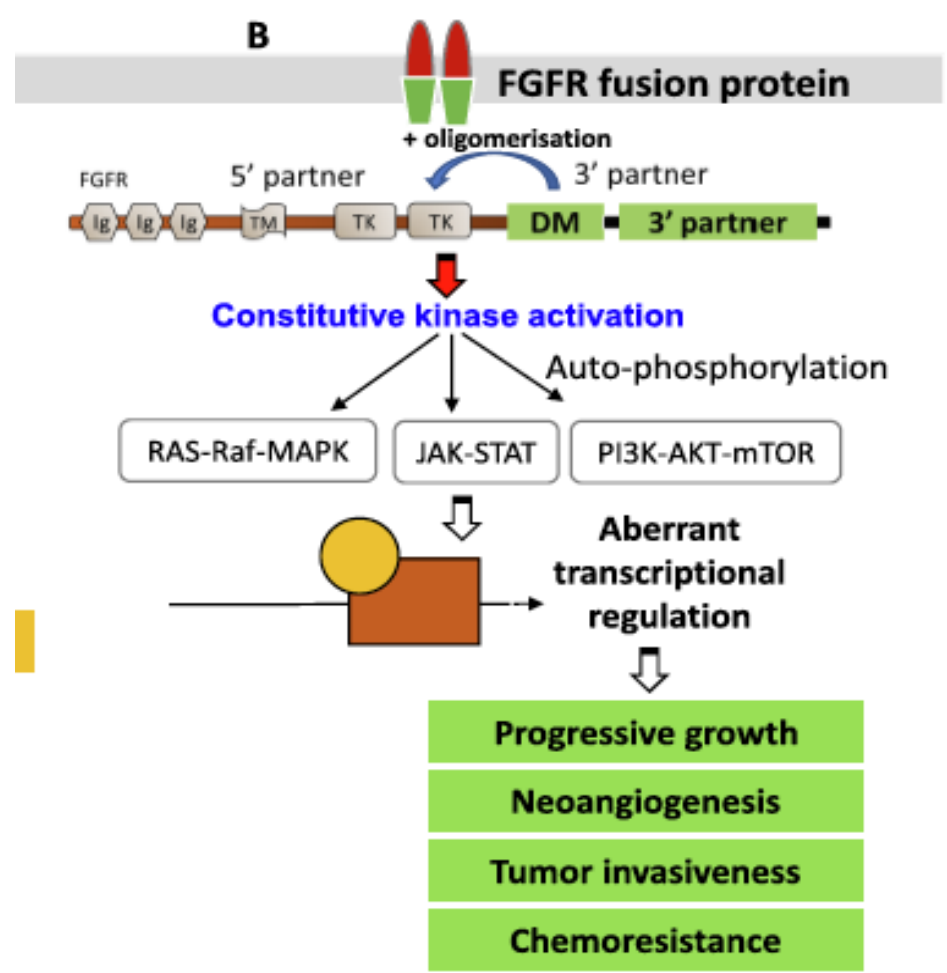
Inoperabilní karcinom žlučových cest

Léčba cílená proti FGFR2 alteracím

FGFR fusions identified in iCCA.

FGFR fusion	Frequency	References
Recurrent FGFR2 fusions		
• FGFR2-BIOC1	2 cases 3.0% (2/66) 12.7% (8/63) 28.9% (31/107)	Wu 2013 [19] Arai 2014 [20] Jain 2018 [27] Abou-Alfa 2020 [49]
• FGFR2-AHCYL1	10.6% (7/66)	Arai 2014 [20]
• FGFR2-PPHLN1	16.8% (18/107)	Sia 2015 [29]
Less frequently observed FGFR fusions		
• FGFR2-AFF4	• FGFR2-MGEA5	References Abou-Alfa 2020 [49]; Borad 2014 [21]; Ross 2014 [25]; Jusakul 2017 [13]; Jain 2018 [27]; Javle 2017 [48]; Goyal 2019 [30]; Kongpetch 2020 [28]
• FGFR2-AFF4, R678G	• FGFR2-MYPN	
• FGFR2-AMPD2	• FGFR2-NOLA	
• FGFR2-ARHGAP24	• FGFR2-NRAP	
• FGFR2-C10	• FGFR2-PARK2	
• FGFR2-CCDC6	• FGFR2-PCMI	
• FGFR2-CELP2	• FGFR2-Rearrangement intron 17	
• FGFR2-CGNL1	• FGFR2-RNP41	
• FGFR2-CTNNA3	• FGFR2-SH3GLB1	
• FGFR2-DCTN2	• FGFR2-SLMAP	
• FGFR2-DNAJC12	• FGFR2-SORBS1	
• FGFR2-DZIP1	• FGFR2-STK26	
• FGFR2-f118	• FGFR2-STK3	
• FGFR2-FOXP1	• FGFR2-TAOC3	
• FGFR2-INA	• FGFR2-TBC1D1	
• FGFR2-KCTD1	• FGFR2-UBQLN1	
• FGFR2-KIAA1217	• FGFR2-WAC	
• FGFR2-KIAA1598	• FGFR2-ZMYM4	
• FGFR2-KIF7	• FGFR3-TAOC3	
• FGFR2-LGSN		
• FGFR2-LPXN		

Deregulated FGF signaling



Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Léčba cílená proti FGFR2 alteracím (fúze / rearrangement)
 - FIGHT 202
 - **Pemigatinib**
 - Nízkomolekulární inhibitor FGFR1, FGFR2, FGFR3
 - 13,5 mg 2 týdny léčba -1 týden pauza
 - Testován na souboru 107 pacientů ve studii fáze II po selhání 1+ linií CHT
 - Medián follow up 17,8 měsíce
 - **RR 35,5 % (3x CR, 35x PR)**
 - NÚ: hyperfosfatémie, artralgie, stomatitis, hyponatrémie, pyrexie

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Léčba cílená proti FGFR2 alteracím (fúze / rearrangement)
 - FIGHT 202

	FGFR2 fusions or rearrangements (n=107)
Age, median (range), years	56 (26 to 77)
<65	82 (77%)
65 to <75	20 (19%)
≥75	5 (5%)

ECOG performance status	
0	45 (42%)
1	57 (53%)
2	5 (5%)

Number of previous systemic therapies for advanced disease	
1	65 (61%)
2	29 (27%)
≥3	13 (12%)

FGFR2 fúze / rearrangement
107 / 1206 (9 %)

	FGFR2 fusions or rearrangements (n=107)	Other FGF/FGFR alterations (n=20)	No FGF/FGFR alterations (n=18)
Proportion of patients with disease control	82% (74 to 89)	40% (19 to 64)	22% (6 to 48)
Progression-free survival			
Patients with events	71 (66%)	17 (85%)	16 (89%)
Patients censored	36 (34%)	3 (15%)	2 (11%)
Median, months	6.9 (6.2 to 9.6)	2.1 (1.2 to 4.9)	1.7 (1.3 to 1.8)
Kaplan-Meier estimates of progression-free survival			
At 6 months	62% (52 to 70)	25% (8 to 47)	6% (<1 to 25)
At 12 months	29% (19 to 40)	0	0
Overall survival†			
Patients with events	40 (37%)	16 (80%)	14 (78%)
Patients censored	67 (62%)	4 (20%)	4 (22%)
Median overall survival, months	21.1 (14.8 to not estimable)	6.7 (2.1 to 10.6)	4.0 (2.3 to 6.5)
Kaplan-Meier estimates of overall survival			
At 6 months	89% (81 to 93)	51% (26 to 71)	31% (11 to 54)
At 12 months	68% (56 to 76)	23% (7 to 43)	13% (2 to 33)

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Léčba cílená proti FGFR2 alteracím (fúze / rearrangement)
 - FOENIX-CCA2

- **Futibatinib**

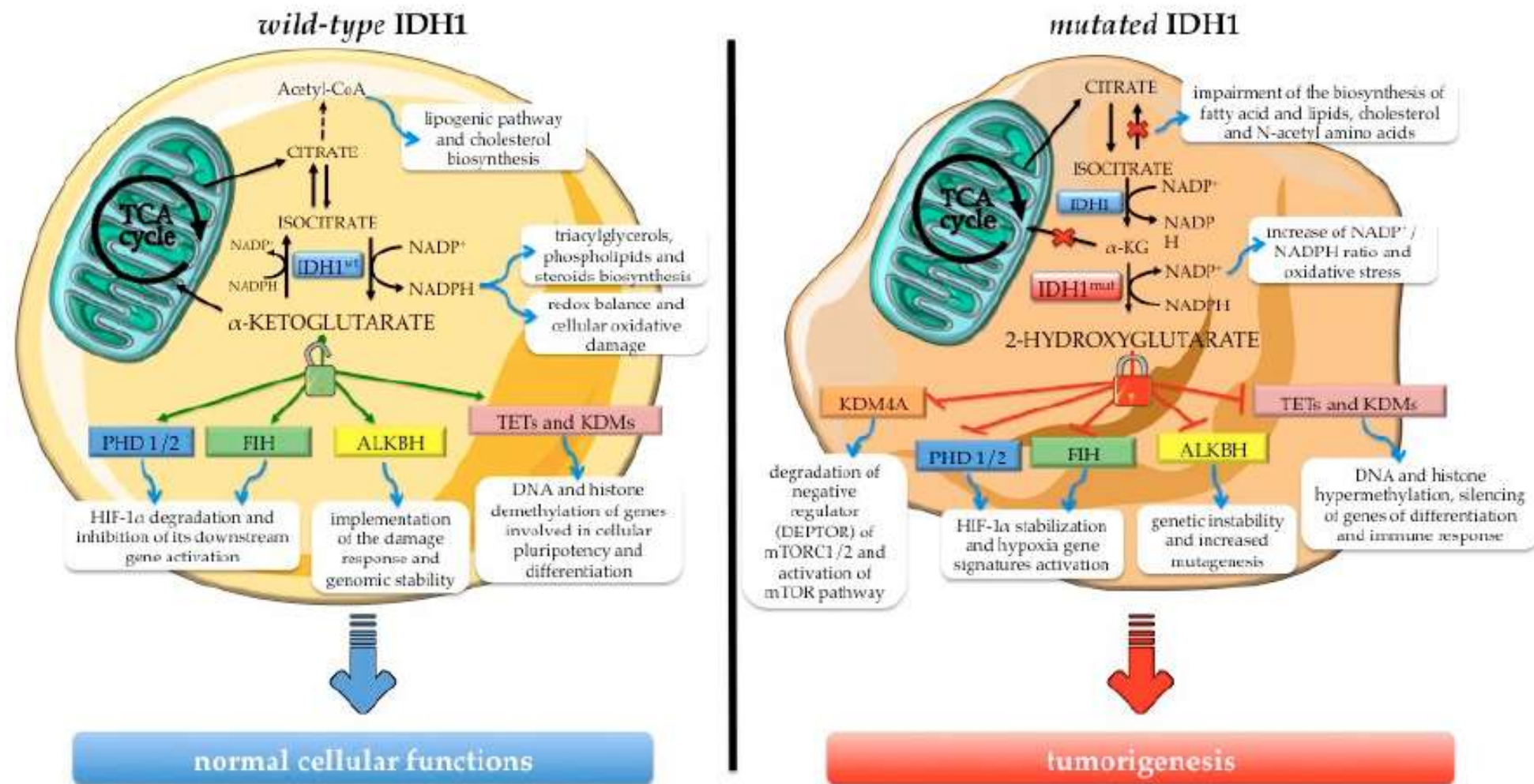
- Nízkomolekulární inhibitor FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4
 - 20 mg kontinuálně
 - Testován na souboru 103 pacientů ve studii fáze II po selhání 1+ linií CHT
 - Medián follow up 25 měsíců
 - **RR 41,7 % (1x CR, 41x PR), MDR 9,5 měsíce, MPFS 8,9 měsíce**
 - NÚ: hyperfosfatémie, alopecie, sucho v ústech, průjmy, únava, hand-foot sy.

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Léčba cílená proti FGFR2 alteracím (fúze / rearrangement)
 - FOENIX-CCA2
 - **Infigratinib**
 - Nízkomolekulární inhibitor FGFR1, FGFR2, FGFR3
 - 125 mg 3 týdny léčba – 1 týden pauza
 - Testován na souboru 108 pacientů ve studii fáze II po selhání 1+ linií CHT
 - Medián follow up 25 měsíců
 - **RR 34,3 % celkově RR 42 % (0 a 1 l.) RR 14 % (2+ l.), MDR celkově 5 měsíců, MPFS celkově 7,3 měsíce**
 - NÚ: hyperfosfatémie, sucho v ústech, zácpa, únava, hand-foot sy.

Inoperabilní karcinom žlučových cest

Léčba cílená proti IDH1



Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Léčba cílená proti IDH1 (ClarIDHy trial)
 - **Ivosidenib**
 - Nízkomolekulární inhibitor IDH1 proteinu s mutací ve 132 kodonu
 - u 13 % pacientů s intrahepatálním CCC
 - u 1 % pacientů s extrahepatálním CCC
 - 500 mg denně
 - Testován na souboru 187 pacientů v RCT proti placebu po selhání 1+ linií CHT
 - Medián follow up 10,3 měsíce
 - **RR 23 % (1x CR, 24x PR), MDR 5 měsíců**
 - NÚ: nauzea, ascites, anemie, hyponatremie

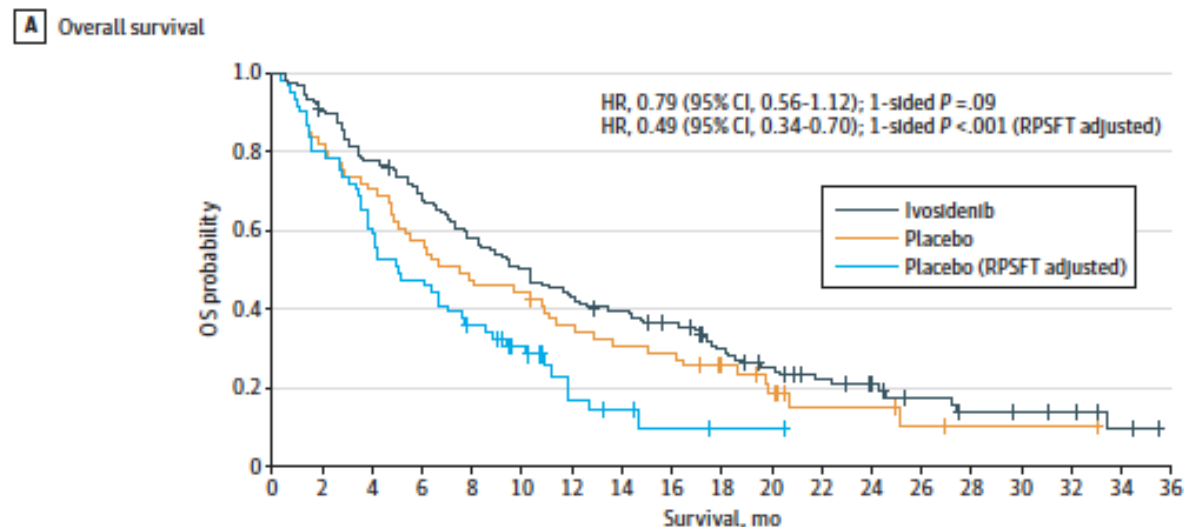
Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Léčba cílená proti IDH1 (ClarIDHy trial)

- **Ivosidenib**

MPFS ivo vs plac	2.7 M	1.4 M
6M PFS	32 %	22 %

Figure 2. Overall Survival and Treatment Duration in the Intent-to-Treat Population



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Ivosidenib	126	113	97	85	72	62	53	48	42	32	25	18	14	10	7	6	5	2	
Placebo	61	50	43	35	29	27	21	18	17	12	8	4	4	2	1	1	1		
Placebo (RPSFT adjusted)	61	49	37	29	21	14	6	4	2	1	1								

Treatment group	Events/patients, N (%)	OS, median (95% CI), mo
Ivosidenib	100/126	10.3 (7.8-12.4)
Placebo	50/61	7.5 (4.8-11.1)
Placebo adjusted by RPSFT	49/61	5.1 (3.8-7.6)

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Imunoonkologická léčba

- **Pembrolizumab**

- Podskupinová analýza KEYNOTE 158, dMMR, 22 pacientů
 - MPFS 4,2 M a MOS 24,3 M
 - RR 40,9 %

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Imunoonkologická léčba
 - **Nivolumab**
 - 46 pacientů, 18 PD-L1 overexprese
 - 10 PR, všichni tito MSS nádor, 9 z nich overexprese PD-L1 (tj. nad 10 %)
 - 4 odpovědi 12+ M
 - **Nivolumab a ipilimumab**
 - 39 pacientů
 - Neselektovaní dle biomarkerů
 - 5 PR ve druhé linii
 - 2 SD ve druhé linii

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Imunoonkologická léčba

- **Dostarlimab**

- GARNET trial, 144 pacientů celkem, z toho 99 GI nádory, pouze 2 s CCC, fáze II
 - dMMR, POLEmut
 - Testován ve druhé linii
 - 500 mg 1x 3 týdny 4x, poté udržovací léčba 1000 mg 1x 6. týdnů
 - RR 38,7 %, 7,5 % CR u pacientů s GI nádory
 - **U pacientů s CCC 2 CR ze dvou**
 - Medián trvání odpovědi při mediánu F-up 12,4 měsíce nebyl dosažen

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Závěr

- Až 40 % pacientů má terapeuticky ovlivnitelné mutace – hledejme je

Alterace		
FGFR2 fúze / rearrangement	pemigatinib	PEMAZIRE
	infigratinib	TRUSELTIQ
	futibatinib	-
<i>IDH1</i> mutace	ivosidenib	TIBSOVO
imunoterapie	nivolumab	OPDIVO
	pembrolizumab	KEYTRUDA
	dostarlimab	JEMPERLI

Inoperabilní karcinom žlučových cest

- Závěr
 - Zvažujte vždy možnosti lokoregionální léčby
 - Systémová léčba v případě nemožnosti zasáhnout cíleně zahrnuje
 - v první linii cisplatinu a gemcitabin
 - dále kombinace všeobecně gastrointestinální: FOLFIRI / FLIRI, FOLFOX / FLOX

Děkuji za pozornost