

Nádory GIT – chemoterapie a precizní léčba se synergicky doplňují

Ronald Reagan, Sharon Osbourne, Pelé, Patrick Swayze nebo Luciano Pavarotti. Všechny tyto známé osobnosti si prošly léčbou nádorů trávicího traktu (GIT) v pokročilém stadiu a jejich jména zazněla při zahájení satelitního sympozia společnosti Servier, které bylo součástí lednového 17. ročníku mezioborového onkologického kolokvia PragueOnco. Cílem sympozia bylo nabídnout pohled na možnosti léčby metastatického kolorektálního karcinomu, adenokarcinomu pankreatu a cholangiocelulárního karcinomu v éře precizní onkologie.

Je zřejmé, že klíčovou roli v současnosti sehrává včasné molekulární testování, které může identifikovat aberace, na které lze cílit léčbu. Nicméně u značné části pacientů takové cíle přítomny nejsou, a léčba tak stále stojí na robustních základech systémové chemoterapie, jejíž přínos je možné v dobře zvolených sekvencích dále posilovat.

Jak úvodem konstatoval MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D, z Onkologické a radioterapeutické kliniky LF UK a FN Plzeň, který sympoziu spolupředsedal, do roku 2050 se očekává celosvětově téměř dvojnásobný nárůst incidence a mortality u všech typů nádorů GIT – konkrétně v Evropě o 38 až 45 % (Danpanichkul et al., *Cancer*. 2026). „Víme, že z těchto onemocnění mají nejlepší prognózu pacienti s kolorektálním karcinomem, naopak nejhorší jedinci s adenokarcinomem pankreatu nebo cholangiocelulárním karcinomem. Naším úkolem je najít tu nejpřímější cestu k tomu, jak jim prospět – zlepšit jejich prognózu a řadu z nich i kompletně vyléčit,“ dodal MUDr. Svoboda.

Spolupředsedající prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK, VFN a ÚVN Praha, v této souvislosti dodal, že onkologie se již posouvá do éry ultra-precizní medicíny, která se týká zejména biliárních malignit a do budoucna patrně i karcinomu pankreatu. Současně ale upozornil, že navzdory rychlému rozvoji cílených léčiv a imunoterapie bude chemoterapie ještě dlouho nepostradatelnou léčebnou modalitou.

FTD/TPI + bevacizumab ve třetí linii pro všechny molekulární podtypy mCRC

Tomu, proč chemoterapie zůstává hlavním pilířem léčby nádorů GIT, se věno-

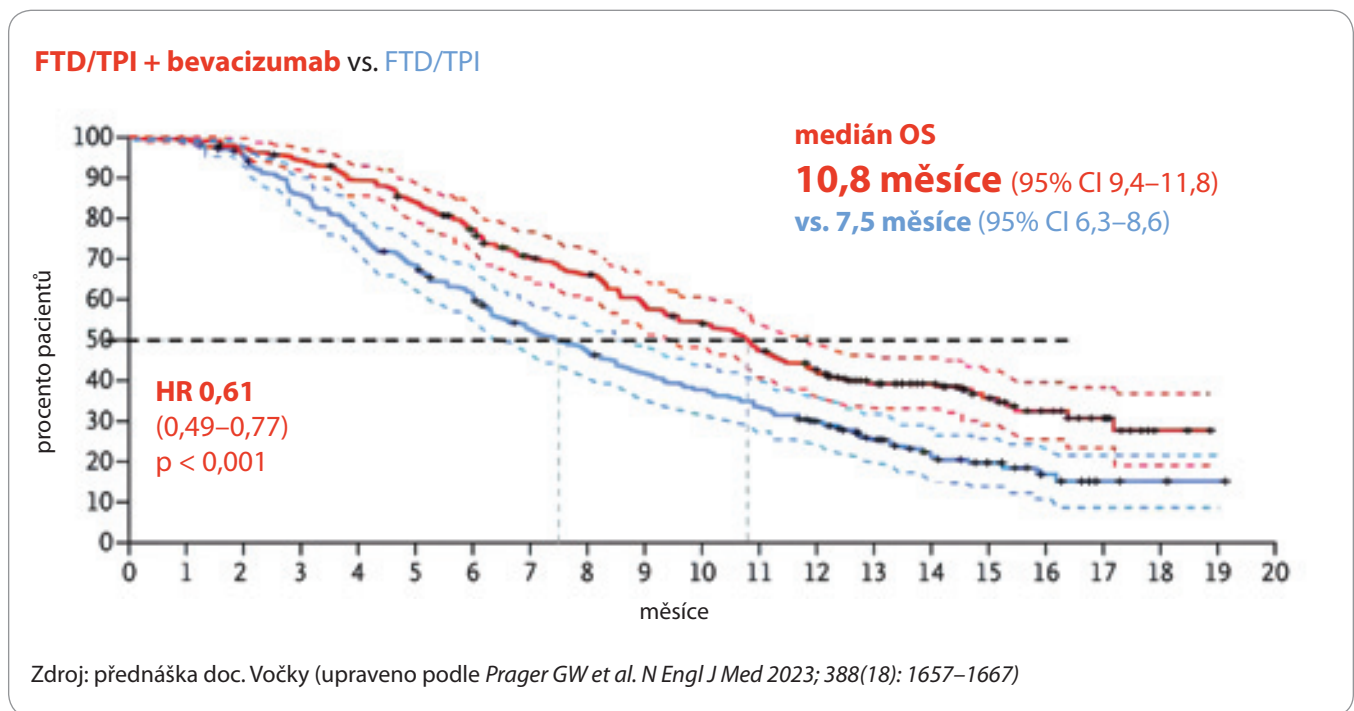
val doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D., z Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Co se týká kolorektálního karcinomu (CRC), z dat Portálu epidemiologie novotvarů ČR vyplývá, že incidence i mortalita u této malignity v posledních letech klesá, podíl generalizovaných onemocnění však nikoli, pohybuje se mezi 20–25 %. Aktuální guidelines ESMO 2025 pro metastatický CRC (mCRC) akcentují potřebu molekulárního vyšetření na začátku léčby a následnou volbu specifické terapie. Ať už jde o pacienty s mutací *BRAF V600E* (zhruba 8–12 % jedinců), u kterých je standardem první linie kombinace enkorafenibu s cetuximabem a režimem FOLFOX. Pro pacienty s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou či deficitem systému opravy chybného párování bází (MSI-H/dMMR; zhruba 4–5 %) je k dispozici kombinace nivolumabu a ipilimumabu, v případě mutací *KRAS^{G12C}* (zhruba 3–4 %) se pak nabízejí kombinace sotorasibu s panitumumabem nebo adagrasibu s cetuximabem.

„Nicméně stále máme velkou část pacientů s mCRC, kteří jsou bez jakéhokoli prediktoru a pro něž je zásadní modalitou chemoterapie,“ konstatoval doc. Vočka s tím, že ve třetí linii má s ohledem na bezpečnost i účinnost své pevné místo trifluridin/tipiracil (FTD/TPI). Zmínil se přitom o klinické studii fáze III RECURSE (Mayer et al., *NEJM* 2015), která prokázala statisticky významné prodloužení mediánu přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkového přežití (OS) při podávání FTD/TPI oproti placebo – konkrétně 2 vs. 1,7 měsíce (poměr rizik HR 0,48; $p < 0,001$) a 7,1 vs. 5,3 měsíce (HR 0,68; $p < 0,001$). Z nežádoucích účinků se objevily zejména hematologické

abnormality, jako jsou anemie, neutropenie, leukopenie či trombocytopenie, které však pacienta v běžném životě příliš zásadně nelimitují. Z *post-hoc* analýzy studie RECURSE (Yoshino et al., *Ann Oncol* 2020) podle sdělení doc. Vočky zase vyplynulo, že rozvoj neutropenie je spojen s vyšším přínosem terapie FTD/TPI a že pokud dojde k normalizaci počtu bílých krvinek do 7 dnů, není doporučeno redukovat dávku.

Zásadní změnu klinické praxe následně přinesla publikace výsledků klinické studie fáze III SUNLIGHT (Prager et al., *NEJM* 2023), do níž bylo zařazeno 492 dospělých jedinců s histologicky potvrzeným mCRC, kteří měli výkonostní stav ECOG PS 0–1, známý status *RAS* a nepodstoupili více než dvě předchozí linie léčby zahrnující fluorouracil, oxaliplatinu, irinotekan, anti-VEGF terapii a u *RAS* wild-type také anti-EGFR protilátky. „Jedná se tedy o značně předléčené pacienty, přičemž se ukázalo, že při podávání FTD/TPI v kombinaci s bevacizumabem došlo ke statisticky významnému, více než dvojnásobnému prodloužení mediánu PFS oproti monoterapii FTD/TPI – 5,6 vs. 2,4 měsíce při HR 0,44,“ komentoval výsledky doc. Vočka a dodal, že pacienti profitovali z kombinované terapie i z hlediska mediánu OS, který činil 10,8 vs. 7,5 měsíce (HR 0,61; $p < 0,001$) (obr. 1).

Pro management mCRC je podle něj v současnosti podstatné, že chemoterapie tvoří základ léčby ve všech třech liniích. „Kombinace FTD/TPI s bevacizumabem, pokud není kontraindikován, je pak jednoznačně preferovanou volbou v linii třetí,“ shrnul doc. Vočka. To se ostatně odráží i v aktuálních guidelines ESMO, která tuto kombinaci uvádějí u všech mole-



Obr. 1. Studie SUNLIGHT – přežití pacientů s mCRC léčených ve 3. linii FTD/TPI s bevacizumabem.
 FTD/TPI – trifluridin/tipiracil, mCRC – metastatický kolorektální karcinom

kulárních podtypů mCRC jako standard třetí linie s vysokou úrovní důkazů a vysokým skóre klinického přínosu dosahujícím hodnoty 4.

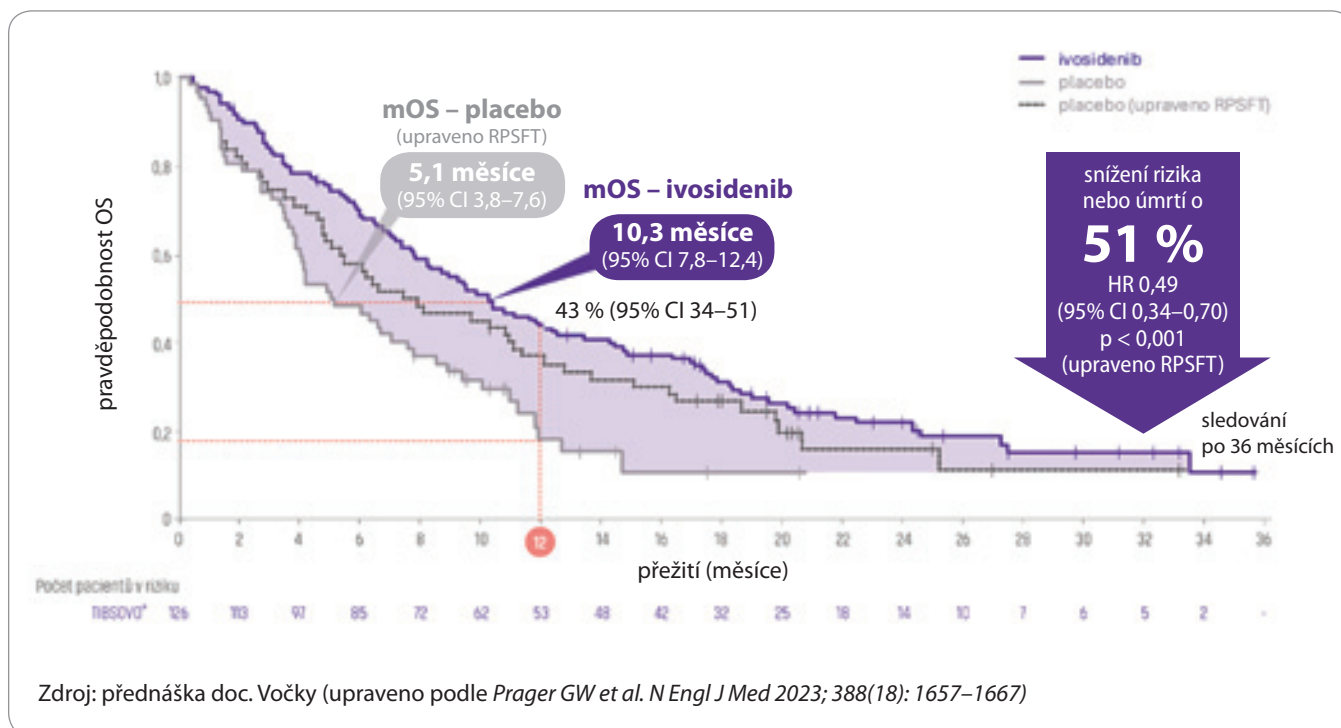
Jen pětina karcinomů pankreatu má targetabilní změny

Pokud jde o nádory slinivky břišní, doc. Vočka připomněl, že přes 90 % tvoří adenokarcinomy, přičemž křivky incidence a mortality běží paralelně – to znamená, že většinu pacientů se nedaří vyléčit. Podíl generalizovaných, resp. lokálně pokročilých onemocnění neklesá a blíží se 50 %, resp. 10–15 % případů, jak dokládají údaje Portálu epidemiologie novotvarů ČR. Upozornil zároveň, že u adenokarcinomů pankreatu se targetabilní změny vyskytují ještě méně než u CRC, přibližně u pětiny nemocných (Fivaz et al., *BMJ Open Gastroenterol* 2025), v běžné praxi je to reálně spíše kolem 10 %. „Často totiž není k dispozici dostatečné množství biotického materiálu nebo klinický stav neumožní opakované odběry,“ konstatoval doc. Vočka s tím, že pro mnoho nemocných je tak klíčovou léčebnou modalitou chemoterapie.

V první linii lze zvažovat režim FOLFIRINOX, nebo kombinaci gemcitabinu s nab-paklitaxelem, které nabízejí srovnatelné výsledky s ohledem na OS a PFS. Co se týká druhé linie, doc. Vočka upozornil na klinickou studii fáze III NAPOLI-1 (Wang-Gillamová et al., *Lancet* 2016; Wang-Gillamová et al., *Eur J Cancer* 2019), která testovala účinnost a bezpečnost pegylovaného lipozomálního irinotekanu (nalIRI) podávaného v kombinaci s 5-fluoruracilem/leukovorinem (5-FU/LV) oproti samotnému režimu 5-FU/LV. Zařazeno do ní bylo 417 pacientů s metastatickým duktálním adenokarcinomem pankreatu, u nichž došlo k progresi onemocnění po léčbě založené na gemcitabinu. Výsledky ukázaly dvojnásobné prodloužení mediánu PFS (3,1 vs. 1,5 měsíce; HR 0,57) a také významné prodloužení mediánu OS (6,2 vs. 4,2 měsíce; HR 0,75) ve prospěch kombinované terapie. Z nežádoucích účinků převládaly neutropenie, leukopenie, průjemy a únava. „Ve druhé linii léčby metastatického karcinomu pankreatu se tedy standardem stala léčba nal-IRI plus 5-FU/LV,“ konstatoval doc. Vočka.

Až u poloviny cholangiocelulárních karcinomů lze najít terapeuticky ovlivnitelné cíle

V poslední části svého vystoupení se doc. Vočka zaměřil na nádory žlučníku a žlučových cest (přes 95 % z nich tvoří adenokarcinomy), u kterých obdobně jako u karcinomu pankreatu křivka mortality těsně kopíruje křivku incidence. Stejně tak se podle tuzemských dat nedaří snižovat podíl generalizovaných ani lokálně pokročilých onemocnění, která se vyskytují u 35–40 %, resp. 15–20 % všech případů. „Z pohledu precizní medicíny je však mnohem zajímavější, že až u poloviny pacientů s cholangiocelulárním karcinomem, zejména intrahepatálním, jsme schopni najít targetabilní změnu – jedná se zejména o alterace FGFR2, mutace IDH1 a alterace HER2. Proto je vhodné hned zpočátku provést molekulární testování nádoru, aby bylo možné včas identifikovat pacienty, kteří by mohli z tohoto přístupu profitovat,“ uvedl doc. Vočka. Podle aktuálních guidelines ESMO 2024 pro management nádorů biliárního traktu je v první linii, bez ohledu na molekulární profil, doporučeno podávání ci-



Zdroj: přednáška doc. Vočky (upraveno podle Prager GW et al. *N Engl J Med* 2023; 388(18): 1657–1667)

Obr. 2. Studie ClarIDHy – zdvojnásobení mediánu OS u pacientů s CCA IDH1MUT léčených ve 2. linii ivosidenibem.

CCA IDH1MUT – cholangiocelulární adenokarcinome s mutací *IDH1R132*, OS – celkové přežití, RPSFT – data očištěná od zkreslení (rank-preserving structural failure time)

splatinu s gemcitabinem v kombinaci s imunoterapií. Ve druhé linii by pak měla být léčba zvolena podle molekulárního cíle – pokud není identifikován, měl by být nasazen režim FOLFOX.

Za jednu z klíčových terapeutických možností druhé linie označil doc. Vočka ivosidenib u pacientů s mutací *IDH1*, která se vyskytuje u cca 15–20 % nemocných. Zmínil přitom klinickou studii fáze III ClarIDHy (Abou-Alfa et al., *Lancet Oncol* 2020; Zhu et al., *JAMA Oncol* 2021), do níž bylo zařazeno 187 jedinců s pokročilým nebo metastatickým cholangiocelulárním adenokarcinomem (CCA) s mutací *IDH1^{R132}*, u nichž selhala předchozí terapie. Z výsledků vyplynulo, že v porovnání s placebem vedlo podávání ivosidenibu k signifikantnímu zdvojnásobení prodloužení mediánu OS – konkrétně 5,1 vs. 10,3 měsíce (HR 0,49; $p < 0,001$) (obr. 2). „V rámci velkého studijního souboru pak byla identifikována podskupina 26 pacientů, kteří měli z léčby ivosidenibem mimořádný benefit a jejichž medián OS činil 16,6 měsíce. Zatím ale nevíme, podle čeho tyto dlouhodobě profitující jedince předem identifikovat,“ komentoval doc. Vočka.

Své vystoupení shrnul dvěma konstatováními. Za prvé, že precizní onkologie je pro mnoho pacientů klíčová, její přínos je však podmíněn kvalitním biotickým materiálem a včasným molekulárním vyšetřením. To vede k „rozmělnění“ velkých diagnóz do menších podskupin – a právě zde mohou cílené přístupy dramaticky změnit prognózu části nemocných. A za druhé, že „stará, dobrá, jednoduchá“ chemoterapie vede k výraznému prodloužení přežití u většiny diagnóz a zůstává páteří léčby napříč různými nádory gastrointestinálního traktu.

KAZUISTIKA 1

mCRC s RAS wild-type, mutací BRAF a MSI-H...

Co nabídnout pacientům s mCRC ve třetí linii, kteří mají za sebou limitovaný benefit předchozích léčebných strategií, ale zároveň si udržují dobrý výkonnostní stav a potenciál k dalším liniím terapie, demonstroval na kazuistice z vlastní praxe MUDr. Marián Liberko, Ph.D., z Onkologické kliniky 3. LF UK a FNKV, Praha. Jednalo se o ženu, ročník narození 1948,

s pozitivní rodinnou anamnézou, která byla po excizi melanomu na levé horní končetině v červnu 2022. „Pacientka byla aktivní a v dobrém stavu, diagnóza metastatického onemocnění u ní byla odhalena relativně nenápadně po pozitivním testu na okultní krvácení do stolice,“ komentoval MUDr. Liberko s tím, že kolonoskopické vyšetření bylo komplikováno iatrogenní perforací tlustého střeva. V prosinci 2022 následovala semiakutní operace s rozsáhlejším perioperačním nálezem – expanzí v oblasti pravého tračníku, appendixu a ovarií. Rekonvalescence po rozsáhlém výkonu byla složitá a protrahovaná, přičemž ani histologický nález nebyl příznivý, neboť se jednalo o high-grade mucinózní adenokarcinom appendixu s histologicky verifikovanými metastatickými ložisky v ovariích, omentu a peritoneu (pT4bpN1b(2/7)pM1c), s nejistými resekčními okraji.

Z důvodu komplikovaného hojení absolvovala pacientka první kontrolu na spádové onkologii až 3 měsíce po výkonu, tedy v březnu 2023. Kontrolní CT vyšetření bylo bez makrosko-

pických známek relapsu. O dva měsíce později pak pacientka podstoupila za-noření ileostomie, opět s komplikacemi. Standardní laboratorní odběry v říjnu 2023 prokázaly elevaci nádorových markerů a CT vyšetření poukázalo na nejasnou expanzi v oblasti pánve. „Vaginální ultrazvuk potvrdil, že po stranách dělohy jsou v místě původních adnex prokrvené cystické formace, velmi suspektní na metastatické postižení,“ upřesnil s tím, že stagingové PET/CT potvrdilo několik centrálně ametabolických cystoidů s nehomogenně vyšší aktivitou periferně v malé pánvi mezikličkově, v místě předpokládaného uložení ovarií, a dále několik ložisek v oblasti peritonea a kapsuly jater a sleziny. Nález byl bez lymfadenopatie a bez orgánových metastáz.

... a dlouhodobý přínos

FTD/TPI + bevacizumabu ve třetí linii

„Na naše pracoviště se pacientka dostala v listopadu 2023, to znamená v době, kdy jí bylo 75 let a měla výkonnostní stav PS 1. Testování prediktivních markerů prokázalo mutaci BRAF a mikrosatelitovou instabilitu,“ konstatoval MUDr. Liberko s tím, že v první linii léčby mCRC (wtRAS, mtBRAF, MSI-H) byla zvolena imunoterapie pembrolizumabem. Přestože pacientka byla klinicky bez významných symptomů, kontrolní CT vyšetření postupně prokázala progresi, celkově PFS trvalo 6 měsíců. Ve druhé linii byla indikována kombinace enkorafenibu s cetuximabem, kterou zahájila v červenci 2024, nicméně efekt byl, slovy MUDr. Liberka, „velmi nedobry“. Již první kontrolní CT poukázalo na primární progresi s výrazným rozsevem v peritoneu. Dominantní bylo pánevní ložisko o velikosti až 12 × 11 cm, recidiva v oblasti anastomózy a ložiska infiltrující břišní stěnu. „Šlo tedy o jasnou progresi a selhání léčby s PFS pouze 3 měsíce,“ komentoval MUDr. Liberko s tím, že pacientka byla stále asymptomatická a onemocnění bylo klinicky němé. „Ve třetí linii, která byla zahájena v říjnu 2024, jsme se rozhodli podat kombinaci FTD/TPI s bevacizumabem. Přes rozsáhlé peritoneální postižení zůstává onemocnění podle opakovaných restagingových CT vyšetření stabilní, bez nových ložisek, a pacientka si udržuje výkonnostní stav PS 1. Letos v lednu již absolvovala 14. cyklus léčby,

kterou toleruje dobře, což je velmi pozitivní výsledek,“ shrnul MUDr. Liberko.

Pokud se týká nežádoucích účinků, během více než 15 měsíců terapie FTD/TPI plus bevacizumabem se u pacientky objevila očekávaná hematologická toxicita (anemie, neutropenie, většinou stupně 1–2). Zpočátku se potýkala s průjmy, nauzeou a zvracením, které se však podařilo řešit režimovými a symptomatickými opatřeními. „Jako ženu ji samozřejmě nejvíce obtěžuje alopecie,“ uzavřel kazuistiku MUDr. Liberko.

V Praze na Vinohradech jako ve studii SUNLIGHT – výsledky FTD/TPI u mCRC se shodují

V závěrečné části svého vystoupení pak představil soubor zhruba dvou desítek pacientů z jeho pracoviště léčených režimem FTD/TPI plus bevacizumab, kteří absolvovali alespoň jedno kontrolní CT vyšetření. Medián věku činil 71 let, okolo 70 % tvořily ženy, polovina jedinců byla primárně metastatických a druhá polovina zrelabovala po adjuvanci. Z hlediska prediktivních markerů převažovaly nádory wtRAS, pouze u dvou pacientů byla detekována mutace BRAF a u jedné pacientky (z prezentované kazuistiky) MSI-H. Ve dvou třetinách případů byl režim FTD/TPI plus bevacizumab použit ve třetí linii. Více než 60 % jedinců patřilo do špatné prognostické skupiny, takže se do třetí linie dostali za dobu kratší než 18 měsíců a měli tři a více orgánových postižení. Medián PFS v souboru dosáhl 6,06 měsíce. „Pokud jde o PFS, ukazuje se, že asi třetina pacientů z našeho souboru na léčbě FTD/TPI s bevacizumabem setrvává dlouhodobě, déle než 10 měsíců, přičemž v jednom případě to jsou dokonce dva roky. Další třetina byla bez progresu zhruba 6 měsíců, což odpovídá výsledkům studie SUNLIGHT, a zbývající třetina měla primární progresi a léčba u nich musela být ukončena,“ komentoval MUDr. Liberko s tím, že obdobný trend je pozorován i v případě OS. „Pokud bychom se podívali na celkové přežití od první linie léčby, zjistíme, že u části pacientů se dostáváme na 4–4,5 roku, což je vynikající. Naproti tomu ale část umírá velmi rychle, do 1–1,5 roku, bez ohledu na to, jakou léčbu dostanou,“ upozornil.

Závěrem pak MUDr. Liberko shrnul, že kombinace FTD/TPI s bevacizumabem

je preferovanou volbou třetí linie léčby mCRC s nejvyšším stupněm doporučení bez ohledu na molekulární charakteristiku nádoru. „Měli bychom o ní uvažovat u všech pacientů, kteří nemají kontraindikaci k antiangiogenní terapii – a těch mnoho nebude. Výhodou je, že tento režim je dobře tolerovaný, s převážně laboratorní toxicitou, a umožňuje udržení dobrého výkonnostního stavu s možností léčby další linie,“ konstatoval s tím, že data z reálné praxe jeho pracoviště odpovídají výsledkům studie SUNLIGHT.

KAZUISTIKA 2

Metastatický karcinom pankreatu u pacientky v dobrém stavu...

Kazuistiku pacientky léčené pro generalizovaný tumor slinivky břišní v dalším vystoupení prezentoval MUDr. Stanislav John, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové. Žena, ročník narození 1957, byla v dobrém celkovém stavu (PS 0), nicméně na jaře 2022 se u ní objevilo hubnutí, bolesti zad a nadbřišku. Následující ultrazvukové a CT vyšetření prokázalo nádor těla pankreatu (cT3cN1M0), zároveň byla detekována vysoká hodnota onkomarkeru iCA 19-9 (7846 kU/l), bez známek obstrukce žlučových cest. Přítomny byly mnohočetné cysty jater a ledvin, které dle interpretace zjevně nesouvisely s metastatickým šířením. „Protože se jednalo o lokální a resekabilní tumor, pacientka podstoupila operaci, kterou zvládla dobře,“ komentoval MUDr. John s tím, že se jednalo o levostrannou resekci pankreatu s rekonstrukcí portální žíly. Histologicky šlo o nález pT3pN2M0, se dvěma ložisky až nízcí diferencovaného duktálního adenokarcinomu, vaskulární infiltrací a 11 pozitivními uzlinami z 33.

V adjuvanci byla zvolena intenzivní léčba režimem mFOLFIRINOX, a to na základě dat ze studie PRODIGE 24 (Conroy et al., NEJM 2018). „Pacientka tuto léčbu nicméně netolerovala, měla průjmy, neutropenii a celkově byla hodně vyčerpaná. Absolvovala tedy pouze 6 cyklů, a poté jsme chemoterapii ukončili a přistoupili k observaci, přičemž byla dispenzarizována až do září 2023, kdy došlo k progresi v oblasti retroperitonea a jaterního hilu,“ zrekapituloval MUDr. John.

V první linii paliativní terapie byla nemocná léčena režimem nab-paklitaxel + gemcitabin. Nicméně po 6 cyklech došlo k lokální progresi, takže byla indikována analgetická radioterapie paraaortální oblasti, jejíž efekt byl dobrý. Na kontrolním CT vyšetření v červnu 2024 bylo ovšem detekováno nové jaterní metastatické ložisko a navíc došlo ke zvýšení hodnot onkomarkerů.

... a velmi efektivní léčba nal-IRI + 5-FU/LV ve druhé linii

„Protože byla pacientka stále v poměrně dobrém výkonnostním stavu, na základě guidelines jsme ve druhé linii paliace bez obav zvolili kombinaci nal-IRI plus 5-FU/LV, která výborně navazuje na předchozí léčebnou sekvenci,“ konstatoval MUDr. John. Připomněl v této souvislosti studii NAPOLI-1, jež u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu, kteří absolvovali alespoň 80 % z plánované léčby, potvrdila statisticky významné prodloužení mediánu OS při podávání kombinace nal-IRI plus 5-FU/LV oproti 5-FU/LV – konkrétně 8,9 vs. 5,1 měsíce (HR 0,57; $p = 0,011$). Zároveň poukázala na dobrou tolerabilitu kombinované terapie a zachování kvality života (Wang-Gillam et al., *Lancet* 2016; Wang-Gillam et al., *Eur J Cancer* 2019); Hubner et al., *Eur J Cancer* 2019).

„Iz vlastní klinické praxe máme ověřeno, že nal-IRI působí mnohem méně toxicky,“ podotknul MUDr. John s tím, že jde o jednu z mála molekul, která u pankreatického duktálního karcinomu v posledních deseti letech prokázala účinnost ve dvou klinických studiích (NAPOLI-1, NAPOLI-3) a vedla k jeho schválení ve dvou indikacích.

„Naše pacientka na kombinaci nal-IRI plus 5-FU/LV zareagovala s velmi dobrým výsledkem – metastatické ložisko vymizelo, lokální infiltrát neprogredoval a hodnoty onkomarkerů poklesly. Domluvili jsme se proto na ‚terapeutických prázdninách‘, které trvaly až do října loňského roku, kdy se metastáza nejen znovu objevila, ale dokonce zvětšila,“ komentoval MUDr. John a dodal, že byla obnovena léčba nal-IRI plus 5-FU/LV, přičemž další kontrolní CT vyšetření bylo plánováno na únor 2026. Molekulárně gene-

tické testování neprokázalo žádnou targetabilní změnu.

Závěrem MUDr. John potvrdil slova doc. Vočky, že chemoterapie stále zůstává základem léčby metastatického karcinomu slinivky ve všech fázích, přičemž nal-IRI nachází uplatnění v první i dalších liniích. „Standardem je ve druhé linii u pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu,“ dodal s tím, že určení vhodného terapeutického režimu je u jedinců s karcinomem pankreatu často obtížné a vždy je nutné zvážení klinického hodnocení. Svou roli sehrává i molekulární testování, které může pomoci rozšířit možnosti léčby.

KAZUISTIKA 3

Metastatický CCA s mutací IDH1...

Problematikou karcinomu žlučových cest se v závěrečné přednášce zabýval MUDr. Zdeněk Linke, primář Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha. Jak připomněl, cholangiokarcinom (CCA) patří mezi nádory s trvale nepříznivou prognózou, zejména v metastatickém stadiu, nicméně u části pacientů lze při správně zvolené sekvenci léčby dosáhnout klinicky významného prodloužení přežití a současně zachovat kvalitu života. Zásadním předpokladem je přítom časné molekulární testování při diagnóze nebo v první linii léčby, neboť u tohoto zhoubného onemocnění existuje relativně vysoký podíl cílitelných alterací. Mezi nejběžnější genetické změny se řadí mutace IDH1 a FGFR2, které se společně vyskytují u přibližně 30–40 % případů intrahepatálního CCA (Lamarca et al., *Journal of Hepatol* 2020; Kendre et al., *Journal of Hepatol* 2023). „Jak jsme již slyšeli, v první linii zůstává standardem paliativní chemoterapie na bázi platiny a gemcitabinu. Nicméně už v této době je vhodné nastínit algoritmus dalšího postupu, abychom při progresi byli připraveni na případné nasazení vhodné cílené terapie,“ poznamenal prim. Linke s tím, že ivosidenib, který ve studii ClarIDHy (Zhu et al., *JAMA Oncol.* 2021) u pacientů s CCA a mutací IDH1^{R132} prokázal při hodnocení po cross-over dvojnásobné prodloužení mediánu OS v porovnání s placebem, by měl ideálně směřovat hned do druhé linie. V ČR je ivosidenib v indikaci

CCA dostupný od listopadu 2023, zatím pouze na tzv. paragraf 16, přičemž byl doposud využit u 18 jedinců. „U většiny z nich byl nasazen právě ve druhé linii,“ konstatoval s tím, že aktuálně je na této léčbě 5 pacientů.

Následně již prim. Linke prezentoval kazuistiku ženy, ročník narození 1955, s primárně metastatickým CCA diagnostikovaným v listopadu 2021. V době diagnózy šlo o multifokální postižení jater s plicními metastázami a uzlinovým postižením v podjaterní krajině, podle imunohistochemie HER2-negativní, MSS, PD-L1 pozitivní a FGFR bez aktivní mutace. „V té době se u nás mutace IDH1 netestovala, protože na ni nebyla ještě cílená léčba,“ poznamenal prim. Linke s tím, že v první linii byla nasazena kombinace cisplatiny s gemcitabinem, která vedla k dosažení parciální remise, bez kumulativní toxicity s výjimkou anemie.

Na této terapii pacientka s určitými redukcemi setrvala bezmála dva roky, tedy až do října 2023, kdy se objevila nová jaterní ložiska a došlo k růstu plicních metastáz. „S ohledem na pozitivitu PD-L1 jsme požádali revizního lékaře o schválení nivolumabu, který bohužel efektivní nebyl. Již po pěti aplikacích bylo zaznamenáno zvětšení jaterních ložisek a zmenšení plicních metastáz, což bylo zprvu hodnoceno jako možná pseudo-progrese. Kontrolní CT vyšetření v únoru 2024 ale nakonec progresi potvrdilo,“ konstatoval prim. Linke.

... a 12 měsíců kvalitního života při léčbě ivosidenibem

Následně byla indikována paliativní chemoterapie FOLFOX a souběžně bylo požádáno o molekulárně genetické vyšetření nádoru, které identifikovalo mutaci IDH1^{R132}. „Uvažovali jsme tedy o tom, že pokud by došlo k další progresi onemocnění, budeme žádat o úhradu ivosidenibu,“ naznačil s tím, že k progresi došlo velmi rychle, již po 3 měsících.

Terapie ivosidenibem ve standardní dávce 500 mg denně pak byla revizním lékařem schválena v červenci 2024, přičemž byla pozorována téměř nulová toxicita. „Pacientka neměla průjmy, nezaznamenali jsme žádné prodloužení intervalu QTc na EKG ani žádnou hematotoxicitu. Přetrvávala pouze laboratorní

anemie stupně 1, která byla klinicky němá a nevyžadovala transfuze či jiné intervence,” konstatoval prim. Linke.

První kontrolní PET/CT vyšetření po 3 měsících léčby prokázalo, že většina jaterních ložisek byla v morfologické i metabolické regresi, plicní a uzlinové metastázy byly beze změny, což bylo hodnoceno jako jasná parciální remise. Následující PET/CT vyšetření v lednu 2025 pak potvrdilo trvajících parciální remisi, s významným poklesem metabolické aktivity. *„Je však třeba si uvědomit, že se jedná o pokročilou chorobu s nepříznivou prognózou. A bohužel, na konci června loňského roku, to znamená po 12 měsících léčby ivosidenibem, které byly naplněny velice kvalitním životem*

s nulovou toxicitou, došlo k progresi a objevila se nová jaterní, plicní i uzlinová ložiska,” uvedl prim. Linke s tím, že dále byla indikována paliativní chemoterapie FOLFIRI, která byla ovšem bez efektu a již po čtyřech cyklech byla prokázána primární progresi nemoci. Proto byla od konce září 2025 nastavena optimální podpůrná péče a při poslední kontrole v prosinci téhož roku pak byla po dohodě s pacientkou a podle jejích preferencí nasazena salvage terapie kapecitabinem.

Na závěr svého vystoupení prim. Linke shrnul, že kazuistika pacientky s pokročilým CCA a mutací *IDH1* jednoznačně potvrdila, že i ve čtvrté linii přinesla léčba ivosidenibem významný

benefit – konkrétně 12 měsíců přežití bez progresi, s minimální toxicitou a při zachování kvality života, která je pro pacienty v konečném důsledku tím nejpodstatnějším.

Celé setkání pak uzavřeli MUDr. Svoboda a prof. Petruželka konstatováním, že chemoterapie zůstává páteří léčby nádorů GIT a precizní léčba ji nenahrazuje, ale doplňuje. Obě tyto terapeutické modalities jsou součástí individualizovaného přístupu k pacientovi, který jediný dává naději na vyléčení nebo co nejdelší přežití při zachování kvality života.

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