

Inhibice IDH u low-grade gliomů – horká současnost a zároveň racionální medicína

Ještě donedávna se u řady pacientů s low-grade gliomy, kteří podstoupili chirurgickou intervenci v podobě resekce nebo pouze biopsie, rozhodovalo především mezi sledováním a radioterapií či chemoterapií. S příchodem vorasidenibu, cíleného inhibitoru mutovaného enzymu IDH1/2, se však možnosti pooperační léčby významně mění a rozšiřují. Studie INDIGO prokázala významné prodloužení přežití bez radiografické progresy (progression free survival – PFS) i oddálení potřeby další léčebné intervence – a první zkušenosti z českých center ukazují, že cílená terapie vorasidenibem už není jen záležitostí klinických studií. Nejen o tom, co její nástup znamená pro léčebný algoritmus, neurochirurgii i každodenní praxi, se diskutovalo na sympoziu společnosti Servier, jež bylo součástí odborného programu 50. ročníku Brněnských onkologických dnů.

Sympoziu předsedali prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc., ředitel Národního ústavu pro výzkum rakoviny (NÚVR) a přednosta Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, a prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., vědecký ředitel NÚVR a přednosta Kliniky dětské onkologie LF MU a FN Brno.

Hned v úvodu prof. Šedo konstatoval, že inhibice mutované izocitrátdehydrogenázy 1 či 2 (IDH1/2) je názorným příkladem toho, jak lze poznání konkrétního molekulárního mechanismu převést až do cílené léčby. „Duši akademického onkologa to velice těší – a to i z pohledu toho, co učíme studenty o precizní medicíně a molekulární onkologii,” uvedl.

Od mutace IDH k cílené léčbě

O molekulární podstatě inhibice IDH a jejím místě v kontinuu léčby pacientů s gliomy nízkého stupně hovořil doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D., přednosta Kliniky radiační onkologie LF MU a Masarykova onkologického ústavu (MOÚ). Připomněl, že poslední klasifikace WHO z roku 2021 rozděluje difuzní gliomy adultního typu centrálního nervového systému na dvě základní skupiny podle mutačního stavu IDH. Jedná se tedy o nádory bez mutace, což jsou převážně glioblastomy, nebo o nádory s mutací IDH1/2, kdy přítomnost, resp. nepřítomnost kodece 1p/19q odlišuje oligodendrogliomy (stupně 2 nebo 3) od astrocytomů (stupně 2, 3 nebo 4). Pokud se týká low-grade gliomů, v České republice činila v letech 2019–2024 incidence pacientů s astrocytomech či oli-

godendrogliomem 2. stupně v průměru 87 případů ročně.

Novou naději pro léčbu těchto nemocných, jejichž management péče je často nesnadný, podle doc. Kazdy přinesl inhibitor IDH1/2 vorasidenib. „Evropskou lékovou agenturou byl schválen v září 2025 a od 1. února 2026 je dostupný i v České republice, a to na základě žádosti o mimořádnou úhradu podle § 16,” upřesnil. Jako monoterapie je vorasidenib indikován k léčbě převážně postkontrastně se nesytícího astrocytomu nebo oligodendrogliomu 2. stupně s mutací IDH1 R132 nebo IDH2 R172 u pacientů ve věku 12 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří podstoupili pouze chirurgický zákrok a bez prostředně nepotřebují radioterapii ani chemoterapii.

„S tím úzce souvisí význam molekulární diagnostiky. Imunohistochemické vyšetření přítomnosti mutovaného proteinu IDH1 by mělo být rutinní součástí diagnostického posouzení difuzních gliomů. Pokud je výsledek negativní, je u nádorů 2. stupně doporučeno sekvenování kodonu 132 genu IDH1 a kodonu 172 genu IDH2,” vysvětlil doc. Kazda a dodal, že za fyziologických podmínek se enzym IDH podílí na metabolismu v citrátovém cyklu a na tvorbě α -ketoglutarátu (α -KG). Mutace přitom tuto fyziologickou funkci enzymu neblokuje, nicméně mutovaný IDH získává navíc novou enzymatickou aktivitu a přeměňuje α -KG na onkometabolit 2-hydroxyglutarát (2-HG). Jeho nadprodukce vede ke kompetitivní inhibici enzymů závislých na α -KG, mezi něž patří mj. enzymy zajišťující demetylaci

histonů. Důsledkem je hypermetylovaný fenotyp a epigenetické změny podílející se na onkogenezi. Kromě toho mají změny spojené s mutací IDH za následek poruchu buněčné diferenciace a imunosupresivní nádorové mikroprostředí.

Právě do tohoto mechanismu zasahuje vorasidenib, který inhibicí mutovaných enzymů omezuje abnormální tvorbu 2-HG. V této souvislosti doc. Kazda připomněl také guidelines EANO pro diagnostiku a léčbu difuzních gliomů z roku 2021, která ještě ne-reflektují novou možnost léčby vorasidenibem, přičemž aktualizovaná verze by měla být v brzké době publikována. Stávající doporučení pracují u astrocytomů a oligodendrogliomů s rozdělením pacientů na low-risk a high-risk. „Pohled na některá kritéria se však mění. Věk již např. není jednoznačně považován za rozhodující cut-off, při volbě mezi časnou chemoradioterapií a nově také vorasidenibem hrají roli také rozsah resekce, reziduální onemocnění či nádorová nálož,” uvedl doc. Kazda.

INDIGO – vorasidenib prodloužil PFS a oddálil potřebu další intervence

Účinnost vorasidenibu v dávce 40 mg 1× denně byla ověřena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III INDIGO (Mellinghoff et al., NEJM 2023). Zařazeno do ní bylo 331 pacientů, kteří byli stratifikováni podle stavu kodece 1p/19q a velikosti nádoru. Mezi vstupní kritéria patřily mimo jiné věk nejméně 12 let a hmotnost alespoň 40 kg, diagnóza

astrocytomu nebo oligodendrogliomu 2. stupně s potvrzenou mutací *IDH1* či *IDH2*, dostupným stavem kodelece 1p/19q a měřitelným postkontrastně se nesytícím onemocněním. Pacienti museli mít za sebou alespoň jeden chirurgický výkon – biopsii, subtotální či makroskopickou totální resekci gliomu – a nesměli být předlčeni chemoterapií ani radioterapií. Poslední operace mohla proběhnout nejméně rok a nejdříve 5 let před randomizací a pacient podle názoru zkoušejícího nesměl potřebovat okamžitou chemoterapii nebo radioterapii. Požadován byl rovněž dobrý výkonnostní stav.

„Pokud jde o charakteristiky souboru jedinců léčených vorasidenibem, medián věku činil 40,5 roku, přičemž nejmladšímu pacientovi bylo 21 let. Převážná část nemocných měla nádor o velikosti min. 2 cm,“ komentoval doc. Kazda.

Primárním cílem studie INDIGO bylo PFS. V prezentovaných datech nebyl medián PFS ve skupině léčené vorasidenibem dosažen, zatímco v placebové skupině činil 11,4 měsíce (poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,35). Po 12 měsících bylo bez progresu 77,3 % pacientů s vorasidenibem oproti 47,3 % s placebem, po 24 měsících 58,8 vs. 26,2 % (Mellinghoff et al., SNO 2024). „Takový rozdíl v křivkách přežití můžeme v neuroonkologii označit za bezprecedentní,“ podotknul doc. Kazda s tím, že důležitým end-pointem byla i doba do další léčebné intervence. Také zde byl zaznamenán výrazný rozdíl – po 2 letech nepotřebovalo další léčebnou intervenci 80,3 % pacientů léčených vorasidenibem oproti 41,4 % v placebové skupině (při podávání vorasidenibu opět nebyl dosažen medián, v případě placeba činil 20,1 měsíce; HR 0,25). Z výsledků dále mj. vyplynulo, že terapie vorasidenibem byla spojena také se stabilizací objemu nádoru a jeho zmenšováním v čase (Cloughesy et al., Lancet Oncol 2025).

Bezpečnostní profil vorasidenibu zůstává při dlouhodobém podávání příznivý a dobře zvládnutelný, přičemž nebyly zaznamenány žádné nové bezpečnostní signály. Pozornost je třeba věnovat především jaterním enzymům, jejichž zvýšení se objevovalo zejména v prvních 12 měsících terapie (Clou-

ghesy et al., ASCO 2026). „Lze tedy shrnout, že dlouhodobé sledování studie INDIGO potvrzuje trvalou a konzistentní účinnost vorasidenibu. Přínos pro PFS je zachován napříč podskupinami pacientů, bez ohledu na výchozí objem nádoru či rychlost jeho růstu před zahájením léčby,“ konstatoval doc. Kazda.

Závěrem upozornil, že vorasidenib se již promítl do českých léčebných doporučení a je součástí aktuálního algoritmu Modré knihy České onkologické společnosti ČLS JEP. I ten se však bude muset aktualizovat ve světle očekávaných nových doporučení EANO. „Klinická role vorasidenibu musí být u gliomů s mutací *IDH* ještě přesněji definována,“ naznačil doc. Kazda. Důležitá proto zůstává podrobná diskuze s pacientem a multidisciplinární rozhodování.

Nová léčba neznamená méně chirurgie

Pohled neurochirurga nabídl prof. MUDr. David Netuka, Ph.D., přednosta Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1. LF UK a ÚVN Praha. Příchod cílené terapie vorasidenibem podle něj nejen že rozšiřuje možnosti, ale získává také první pozici v rámci pooperačního rozhodování, které již není pouze mezi sledováním a radioterapií či chemoterapií. „Mutace *IDH1/2* se stává pomyslnou bránou k léčbě. Adekvátnost odebraného vzorku nádorové tkáně proto získává přímý terapeutický význam,“ zdůraznil tím, že u každého podezření na low-grade gliom je třeba ještě před operací plánovat i to, odkud bude tkáň pro další vyšetření odebrána.

Také prof. Netuka se krátce vrátil k výsledkům studie INDIGO. Připomněl, že v poslední publikované analýze s více než 3letým sledováním dosáhl medián PFS u jedinců léčených vorasidenibem 44,1 měsíce (Cloughesy et al., ASCO 2026). Pozornost věnoval i výsledkům, které přesahují samotné PFS a mají bezprostřední význam pro pacienty. Léčba vedla ke snížení míry volumetrického růstu nádoru ve srovnání s placebem a současně k lepší kontrole epileptických záchvatů, které představují možnou příčinu invalidity, omezení a zátěže spojené s medikací. V explorativní analýze pacientů, kteří během léčby zazname-

nali alespoň jeden záchvat, činila jejich četnost 13,2 na osobu a rok při terapii vorasidenibem oproti 64,9 při podávání placeba, to znamená asi 5× méně (Wick et al., ASCO 2026, abstrakt 2043). Data zároveň neukázala nepříznivý vliv léčby vorasidenibem na kvalitu života související se zdravím ani na neurokognitivní funkce.

Jak dále poznamenal prof. Netuka, dostupnost cílené léčby ovšem význam neurochirurgie nijak nesnižuje. „Terapie vorasidenibem nenahrazuje chirurgický zákrok, jenž má být proveden kvalitně, představuje ale novou možnost pro pooperační období, které jsme dříve velmi často vyplňovali pouze sledováním,“ komentoval. Aktivní neurochirurgický přístup a využívání dostupných metod umožňují dosáhnout co největšího rozsahu bezpečné resekce – ať už jde o multimodální monitorování během výkonu, intraoperační zobrazování nebo o awake resekce.

Rozsah resekce však musí být vždy poměřován zachováním neurologických funkcí. Právě u pacientů s low-grade gliomy, kteří mohou s onemocněním žít dlouhou dobu, nabývá tento princip mimořádného významu. „Nikdy proto nevyměňujte funkci za objem,“ shrnul jednoduše prof. Netuka s tím, že preferovaným postupem by měla být maximální bezpečná resekce, která současně poskytne dostatečné množství reprezentativní nádorové tkáně pro molekulární vyšetření vč. sekvenování a testování mutací *IDH*. Samotnou biopsii by u pacientů, u nichž je bezpečná resekce možná, nedoporučoval.

Důraz prof. Netuka kladl i na standardizované volumetrické hodnocení reziduálního nádoru pomocí magnetické rezonance (MR). To by mělo zahrnovat časné pooperační vyšetření, kontrolu po 3 měsících a následné pravidelné kontroly v průběhu dalšího sledování.

Nejprve operace, potom inhibitor

„Důležitou otázkou je také načasování léčby. Registrační studie INDIGO a schválená indikace se vztahují k podávání vorasidenibu po chirurgickém výkonu. Pokud je tedy pacient indikován k plánované resekci, neměla by být odkládána,“ upo-

zornil přednášející a dodal, že terapii vorasidenibem lze zahájit po zhojení operační rány a ve chvíli, kdy jsou k dispozici výsledky potřebných molekulárních vyšetření.

Ani při progresi by podle prof. Netuky neměla být automaticky dalším krokem chemoradioterapie. Každý případ má být znovu projednán v multidisciplinárním týmu a je třeba zvážit možnost dalšího chirurgického výkonu. Ten může nejen redukovat nádorovou masu, ale rovněž přinést nový materiál k histologickému a molekulárnímu posouzení případných změn nádoru.

Že se vorasidenib již stává součástí reálné klinické praxe, doložil prof. Netuka daty z vlastního pracoviště. V roce 2024 zde bylo operováno 28 pacientů s gliomem 2. stupně pro primární onemocnění a osm pro recidivu, v roce 2025 pak 22, resp. 12 pacientů. V době konání sympozia mělo osm nemocných schválenou léčbu vorasidenibem, u dalších dvou se na rozhodnutí čekalo.

Praktické zkušenosti ilustroval prof. Netuka několika kazuistikami. U jednoho z pacientů byla po třech cyklech léčby volumetricky potvrzena regrese reziduálního low-grade gliomu. Na jiném případě naopak ukázal postupně se zvětšující pooperační reziduum *IDH*-mutovaného gliomu 2. stupně – zpětně přitom připustil, že původní resekce mohla být radikálnější. Pacient byl při následném růstu nádoru indikován k léčbě vorasidenibem. Další kazuistika se týkala pacienta s frontálně uloženým low-grade gliomem, u něhož se při první operaci v květnu 2022 podařilo dosáhnout MR radikální resekce. Při pozdější recidivě následovala re-resekce, která zároveň poskytla nový materiál pro molekulárně genetické vyšetření, a pacient poté zahájil léčbu vorasidenibem. I tento případ tak podle prof. Netuky ukazuje, že opakovaná resekce zůstává důležitou součástí léčebného rozhodování.

Tři kazuistiky s použitím vorasidenibu

První zkušenosti s podáváním vorasidenibu u low-grade gliomů následně přiblížily tři klinické případy z tuzemských pracovišť.

Případ pacientky s nádorem mozkového kmene

Jak uvedl doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, na jeho pracovišti bylo takto léčeno prozatím pět pacientů indikovaných neurochirurgickou komisí. U čtyř byla terapie vorasidenibem schválena na základě první žádosti, u jednoho bylo nutné doplnit informace požadované zdravotní pojišťovnou. Tři nemocní již podstoupili kontrolní MR vyšetření a u všech bylo zaznamenáno stabilní onemocnění.

„Jednou z našich prvních pacientek byla 45letá žena, do té doby zdravá s výjimkou prodělané apendektomie. Od března 2025 se u ní objevovala dysfonie, přibližně o 5 měsíců později se přidala lehká nestabilita stoje a chůze s mírným tahem doprava. Neurolog popsal velmi lehkou pravostrannou symptomatologii a frustriční léze hlavových nervů, takže bylo indikováno MR vyšetření,“ komentoval doc. Lakomý s tím, že byl prokázán poměrně pokročilý, pravděpodobně gliózní proces v oblasti mozkového kmene, s přesahem do krční míchy až k úrovni obratlového těla C2, o velikosti do 30 × 24 × 58 mm.

V prosinci 2025 pacientka podstoupila otevřenou biopsii. Histologické vyšetření nebylo zpočátku zcela jednoznačné, proto bylo doplněno celogenomové metylační profilování. Výsledkem byla diagnóza difuzního low-grade gliomu adultního typu, konkrétně astrocytomu stupně 2 s mutací *IDH1* a metylací *MGMT*. Nález na kontrolním MR vyšetření letos v březnu byl bez dynamických změn, počátkem dubna byl pak případ projednáván na neurochirurgické komisí. *„Vzhledem k tomu, že šlo o poměrně rozsáhlý proces, ale nesyťící se, a že pacientka byla po dobu 6 měsíců klinicky stabilní, rozhodli jsme se požádat o vorasidenib na § 16, s cílem oddálit nasazení radioterapie či chemoterapie a zachovat co nejdéle dobrou kvalitu života,“* popsal doc. Lakomý.

Léčba vorasidenibem byla zahájena v dubnu 2026. Hepatotoxicity ani gastrointestinální toxicity zaznamenány nebyly. Po třetím cyklu ukázalo kontrolní MR vyšetření stabilizaci onemocnění. Současně se pacientka zlepšila klinicky – ustoupily potíže s řečí i nejistota

při chůzi. *„Nyní se cítí velice dobře a s dobrou tolerancí nadále pokračuje v léčbě vorasidenibem,“* shrnul doc. Lakomý.

Případ pacienta s pomalu progredujícím nádorem

Další kazuistiku pacienta s low-grade gliomem prezentovala MUDr. Simona Paulíková, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové. Jednalo se o muže narozeného v roce 1988, který neměl závažnější interní komorbidit, nekuřil, sportoval a jeho celkový stav byl dobrý. První léze inzulárně vpravo u něj byla zachycena přibližně v 15 letech, následně však i vlivem své non-compliance na dlouhou dobu ze sledování vypadl.

„Do naší FN se znovu dostal až v lednu 2021 po epileptickém záchvatu. MR vyšetření tehdy ukázalo objemnou pravostrannou frontotemporální lézi,“ uvedla MUDr. Paulíková s tím, že začátkem března pacient podstoupil parciální resekci tumoru. Po operaci zůstalo reziduum o rozměrech přibližně 15 × 50 × 35 mm mediálně a dorzálně od resekční dutiny. Pooperačně byla zaznamenána ischemie v povodí arteria cerebri media, ale bez významného klinického korelátu. Pacient se dobře zotavil, neměl parézu ani poruchy řeči. Histologicky byl diagnostikován astrocytom stupně 2 s mutací *IDH1*, rozšířená molekulární analýza tehdy provedena nebyla.

V letech 2021–2023 zůstával MR nález stabilní. Pacient prodělal opakované epileptické záchvaty, částečně v souvislosti s nedostatečnou adherencí k antiepileptické léčbě. Po její úpravě se podařilo záchvaty dostat pod kontrolu. Od října 2023 ovšem bylo možné na MR sledovat pomalou progresi rezidua, která pokračovala v průběhu let 2024 a 2025 stále bez známek maligní transformace.

„Němčle letos v lednu jsem pacienta převzala do své ambulance a v multidisciplinárním týmu jsme diskutovali nad tím, jaká by měla být jeho optimální léčebná strategie. Samozřejmě jsme zvažovali reoperaci, radioterapii s chemoterapií i to, zda pouze pokračovat ve sledování. Nově se však nabízela také možnost inhibice IDH,“ naznačila MUDr. Paulíková a dodala, že pro aktivní léčbu vorasidenibem hovořila dokumentovaná radiologická progresse

a významné reziduum po předchozí parciální resekci. Zároveň šlo o mladého, pracujícího pacienta s dlouhodobě indolentním biologickým chováním nádoru, bez známek maligní transformace a bez předchozí radioterapie a chemoterapie.

„Žádost o mimořádnou úhradu léčby vorasidenibem pojišťovna schválila v dubnu letošního roku a pacient ji doposud snáší velmi dobře,“ konstatovala přednášející. *„Kontrolní MR vyšetření na konci srpna prokázalo stacionární nález, pacient je bez epileptických záchvatů a pokračuje v léčbě.“*

Na pracovišti MUDr. Paulíkové bylo o úhradu vorasidenibu prozatím zažádáno u čtyř nemocných. U dvou již byla schválena a u dalších dvou se čeká na výsledek odvolání proti negativnímu rozhodnutí zdravotní pojišťovny.

Případ dospívající dívky

Závěrečná část sympozia patřila prof. Štěrbovi, který krátce představil vlastní zkušenost s léčbou dospívající pacientky s low-grade gliomem. V době diagnózy jí bylo 12 let a v srpnu 2022 podstoupila subtotální resekci supratentoriálního nádoru s reziduem vlevo frontálně v elokventní oblasti. Histologicky se jednalo o astrocytom stupně 2 adultního typu s mutací IDH1, bez dalších aditivních rizikových faktorů.

„Pacientka byla dále sledována, nicméně přibližně po 3,5 letech došlo k nárůstu nádoru. Ačkoliv se podle kritérií RANO-LGG jednalo ještě o stabilní onemocnění, klinicky již byla patrna symptomatická progresse v neurochirurgicky rizikové oblasti. Proto byla zahájena léčba vorasidenibem, která zatím funguje nesmírně dobře,“ ko-

mentoval prof. Štěrba s tím, že při posledním hodnocení v srpnu 2026 bylo onemocnění stabilní, bez dalšího růstu.

V závěru prof. Šedo shrnul prezentované kazuistiky konstatováním, že vorasidenib již není v České republice pouze tématem klinických studií, ale jednoznačně vstupuje do běžné klinické praxe a v režimu mimořádné úhrady podle § 16 jím bylo léčeno více než 35 jedinců s low-grade gliomy. *„Jednoznačně tak máme možnost našim pacientům nabídnout léčbu, která představuje skutečně horkou současnost a zároveň vysoce účinnou racionální medicínu,“* uzavřel prof. Šedo.

Ing. Jana Tlapáková

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