Léčba nádorů GIT v éře precizní medicíny

Dvě odlišné diagnózy, kolorektální karcinom (colorectal carcinoma – CRC) a cholangiokarcinom (cholangiocarcinoma – CCA), ale jeden společný jmenovatel, kterým je posun od léčby v místě nádoru k terapii řízené jeho biologickými charakteristikami. To bylo téma jednoho ze satelitních sympozií podpořených společností Servier v programu letošních 50. Brněnských onkologických dnů.

Spolupředsedající prof. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, přednosta Kliniky komplexní onkologické péče MOÚ Brno, zrekapituloval, že zprvu jedinou léčebnou modalitou u CRC, který je nejčastějším nádorem gastrointestinálního traktu (GIT), byla iniciální chirurgická resekce. Na konci 50. let minulého století začala dlouhá éra 5-fluorouracilu v kombinaci s leukovorinem, testovaly se různé varianty chronomodulace, kontinuální či bolusové aplikace. V 90. letech prokázaly protinádorový efekt oxaliplatina a irinotekan, jež byly začleněny do režimů FOLFOX a FOLFIRI. Po roce 2000 byly již k dispozici možnosti biologické léčby inhibitory VEGF a EGFR a portfolio terapeutických cílů se postupně rozšiřuje podle identifikace molekulárních biomarkerů mutačního stavu *RAS/BRAF*, *HER2*, *NTRK*, *KRAS* G12C (do budoucna i *KRAS* G12D) či mikrosatelitové nestability/deficitu opravy chybného párování bází (MSI/dMMR).

„U CCA který naopak patří do kategorie velmi vzácných nádorových onemocnění, jsme velmi dlouhou dobu měli možnost pouze systémové terapie, což v podstatě pro 1. linii paliativní léčby platí dodnes – dominuje kombinace cisplatiny a gemcitabinu, jako nový standard lze přidat imunoterapii durvalumabem,“ připomněl prof. Kiss. Dále uvedl, že ve vyšších liniích již je v současné době možnost výběru léčby cílené na mutaci *IDH1*, fúzi *FGFR2*, mutace *BRAF*^{V600E}, *HER2* či *NTRK*, případně imunoterapie u nádorů s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H).

To je podle prof. Kisse i důvod, proč pacienty s CCA, kteří jsou kandidáty systémově léčby, testovat co nejdříve, ideálně hned při diagnóze, ještě před zahájením iniciální léčby. Protože i když cílená terapie u nich standardně přichází v úvahu až ve 2. a vyšších liniích, může být lékař na správnou volbu připraven předem. *„Navíc tak budeme mít možnost pacienty podle molekulárních charakteristik zařazovat i do klinických studií, které ověřují cílenou léčbu již v 1. linii,“* zdůraznil prof. Kiss s tím, že doporučení, které biomarkery je třeba u jednotlivých diagnóz rutinně testovat, lze najít v Modré knize České onkologické společnosti ČLS JEP.

Jak vyplynulo z jeho úvodního vystoupení, precizní medicína neznamená jen „najít mutaci“, ale správně použít tuto informaci v čase. Protože základní otázka dnes již nezní „jaký lék?“, ale především „komu?“, „kdy?“, „v jaké sekvenci?“ a „s jakým dopadem v reálné praxi?“

Optimalizace léčebné strategie u mCRC – Jak vybrat pro pacienta nejlepší cestu?

Zahraniční host, prof. Dr. Dominik Paul Modest, PhD, ředitel Charité Comprehensive Cancer Center, Charité-Universitätsmedizin Berlin, SRN, úvodem svého sdělení zdůraznil, že pro pacienty s CRC má současná medicína k dispozici více léčebných linií, než je tomu u jakéhokoliv jiného nádoru GIT. *„Např. nemocní s karcinomy horní části GIT, pankreatu či žlučových cest obvykle projdou 1–2 léčebnými liniemi, absolvování 3. linie je poměrně vzácné. U CRC je situace zcela odlišná. Více než polovina pacientů nejen že dosáhne na 3. linii léčby, ale významná část z nich pak pokračuje i ve vyšších liniích,“* uvedl prof. Modest a dále zdůraznil:

„Může se zdát neobvyklé, že bez ohledu na možnou přítomnost různých molekulárních změn volíme pro většinu pacientů s mCRC ve 3. linii jednotnou léčebnou kombinaci trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem, jde však o velmi konzistentní a logické doporučení,“ zdůraznil prof. Modest.

Trifluridin/tipiracil účinkuje kombinovaným mechanizmem. Trifluridin se inkorporuje do DNA rychle se dělících nádorových buněk, čímž indukuje zlomy a spouští apoptózu, zatímco tipiracil blokuje rychlou degradaci trifluridinu a zajišťuje jeho terapeuticky účinnou plazmatickou koncentraci.

Přesvědčivá data o účinnosti trifluridin/tipiracilu s přidáním bevacizumabu, monoklonální protilátky, která se specificky váže na vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), u pacientů s mCRC ve 3. linii přinesla již studie fáze II *(Pfeiffer et al., Lancet Oncol 2020)* – medián přežití bez progrese (progression free survival – PFS) onemocnění byl oproti trifluridin/tipiracilu samotnému prodloužen z 2,6 na 4,6 měsíce (poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,45; p = 0,0015) a medián celkového přežití (overal survival – OS) se prodloužil z 6,7 na 9,4 měsíce (HR 0,55; p = 0,028).

„Logickým dalším krokem proto bylo provedení randomizované studie fáze III. A nutno předznamenat, že se jednalo o jeden z poměrně vzácných případů, kdy studie fáze III poskytla téměř přesně stejné výsledky jako předchozí studie fáze II. To nebývá obvyklé,“ připomněl prof. Modest.

Do zmíněné studie fáze III SUNLIGHT bylo zařazeno 492 pacientů s histologicky potvrzeným mCRC, výkonnostním stavem ECOG 0–1, po dvou předchozích léčebných režimech a se známým mutačním stavem *RAS*. Byli randomizováni k podávání trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem, nebo v monoterapii. *„Zařazení do studie SUNLIGHT bylo velmi striktně omezeno počtem předchozích terapií, šlo tedy o první skutečnou studii 3. linie u mCRC. Současně to byla v dané indikaci první studie ve vyšší linii, která měla aktivní komparátor. Do té doby jsme používali jako kontrolu placebo,“* vyzdvihl prof. Modest.

Ve studii SUNLIGHT *(Prager et al., N Engl J Med 2023)* prodloužilo přidání bevacizumabu k trifluridin/tipiracilu medián OS (primární cíl) ze 7,5 na 10,8 měsíce (HR 0,61; p < 0,001). Medián PFS byl prodloužen z 2,4 na 5,6 měsíce (HR 0,44; p < 0,001). Výsledky byly konzistentní bez ohledu na to, zda pacienti již byli v minulosti exponováni bevacizumabu, nebo ne.

„Důležitou otázkou byla kvalita života, protože pokud k léčebnému režimu přidáváme další léčivo, zpravidla očekáváme zvýšení toxicity, a s ním i zhoršení kvality života. Ve studii SUNLIGHT tomu ale tak nebylo,“ uvedl dále prof. Modest. Hodnocení kvality života pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 ukázalo v průběhu léčby jen malé změny v kognitivním, emočním, fyzickém, pracovním a sociálním fungování i v celkovém zdravotním stavu. Přidání bevacizumabu k trifluridin/tipiracilu tedy pacientům s mCRC prodloužilo OS i PFS onemocnění, aniž by s sebou neslo klinicky významné zhoršení kvality života.

Na co kritéria RECIST nedosáhnou

Podle prof. Modesta ale zbývalo ještě zodpovědět jednu důležitou otázku – proč byl ve studii SUNLIGHT překvapivě malý rozdíl v četnosti dosažení objektivních odpovědí (objective response rate – ORR) 6,1 vs. 1,2 %, tedy jen 4,9 procentního bodu, ačkoliv dosažená míra kontroly onemocnění (disease control rate – DCR) dosáhla 69,5 vs. 41,9 %, což představuje rozdíl 27,6 procentního bodu, a výsledky přežití byly velmi přesvědčivé.

Podobný nesoulad však není podle prof. Modesta v léčbě mCRC neobvyklý. Klasické hodnocení odpovědi podle kritérií RECIST totiž rozděluje velmi rozdílné biologické situace do několika relativně širokých kategorií. Zmenšení součtu rozměrů cílových lézí o 29 % je stále klasifikováno jako stabilní onemocnění, zatímco redukce o 60 i 90 % spadá shodně do kategorie parciální odpovědi. Obdobně může být za stabilní onemocnění podle RECIST považována i situace, kdy velká léze naroste např. o 15 %, přestože je z klinického hlediska zřejmé, že stabilní není.

Samotná ORR proto podle prof. Modesta nemusí dostatečně vystihovat skutečný rozsah protinádorového účinku ani jeho vztah k dlouhodobým výsledkům léčby. Hodnocení odpovědi je třeba doplnit o další ukazatele, jako jsou časné zmenšení nádoru (early tumor shrinkage – ETS) a hloubka odpovědi (depth of response – DoR). Ta vyjadřuje maximální procentuální změnu součtu nejdelších průměrů cílových lézí oproti výchozímu stavu a sleduje změnu nádorové masy jako kontinuální parametr. ETS naproti tomu hodnotí míru časné regrese nádoru, zpravidla po 6–8 týdnech léčby, přičemž v jednotlivých studiích se použitá hranice ETS lišila. Oba parametry byly u mCRC opakovaně spojeny s OS a mohou zachytit biologickou citlivost nádoru k léčbě lépe než samotná kritéria RECIST. Vysvětlují i situace, kdy účinnější léčba vede k hlubší regresi nádoru a prodloužení přežití, aniž by se tento efekt stejně výrazně projevil v ORR nebo dokonce v PFS (*Heinemann V et al., Eur J Cancer 2015*).

Význam DoR byl podle prof. Modesta dobře dokumentován již ve studiích 1. linie. Ve studii FIRE-3 u pacientů s *RAS*-nemutovaným mCRC byla léčba cetuximabem + FOLFIRI spojena s vyšším mediánem DoR oproti režimu bevacizumab + FOLFIRI, a to 48,9 vs. 32,2 % ($p < 0,0001$). Medián OS dosáhl ve stejném pořadí 33,1 vs. 25 měsíců, což podpořilo hypotézu, že hlubší regrese nádoru může souviset s delším přežitím (*Stintzing S et al., Lancet Oncol 2016*). Podobné výsledky přinesla analýza studie TRIBE I, která prokázala vztah mezi DoR a PFS, přežitím po progresi i OS. S rostoucí hloubkou nádorové regrese se přežití pacientů obecně prodlužovalo *(Cremolini C et al., Ann Oncol 2015)*. DoR lze tedy považovat za jednu ze složek časné protinádorové účinnosti, která se následně může promítnout do dlouhodobého výsledku léčby.

Jak uvedl prof. Modest, neplatí to jen pro 1. linii léčby. Pacienti ze studie BOND léčení ve 2. a 3. linii, u nichž byla již v 6. týdnu zaznamenána radiologická regrese nádoru přesahující 10 %, dosahovali výrazně lepšího OS než nemocní bez takto ETS. Prognostický význam tedy může mít i relativně malá časná regrese *(Piessevaux H et al., Ann Oncol 2009; Heinemann V et al., Eur J Cancer 2015)*.

Přestože ETS nebylo ve studii SUNLIGHT plánovaným cílovým ukazatelem, *post hoc* analýza umožnila jeho podrobné vyhodnocení. A vyšlo najevo, že kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem vedla již časně ke zmenšení nádorové masy (tumor shrinkage – TS) u podstatně vyššího počtu pacientů než podávání trifluridin/tipiracilu samotného. Většina regresí však nedosáhla 30% hranice požadované podle RECIST pro částečnou odpověď, takže tito pacienti byli nadále vedeni jako nemocní se stabilním onemocněním.

Již samo TS má přitom pro další prognózu pacienta značný význam, i když je kritéria RECIST nedokážou dostatečně zohlednit. Ve studii SUNLIGHT bylo pozorováno zmenšení nádoru u 48,5 % pacientů léčených kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem (oproti 21,1 % pacientů s trifluridin/tipiracilem samotným, rozdíl 27,4 procentního bodu), což se do hodnocení ORR podle kritérií RECIST nepromítlo – rozdíl mezi kombinací a trifluridin/tipiracilem v monoterapii, jak už bylo řečeno, jen 4,9 procentního bodu. TS je tak mimo jiné i dobrým argumentem, jak uklidnit pacienta, který má při restagingu stabilní onemocnění a je znepokojen tím, že se jeho nádor nijak nelepší.

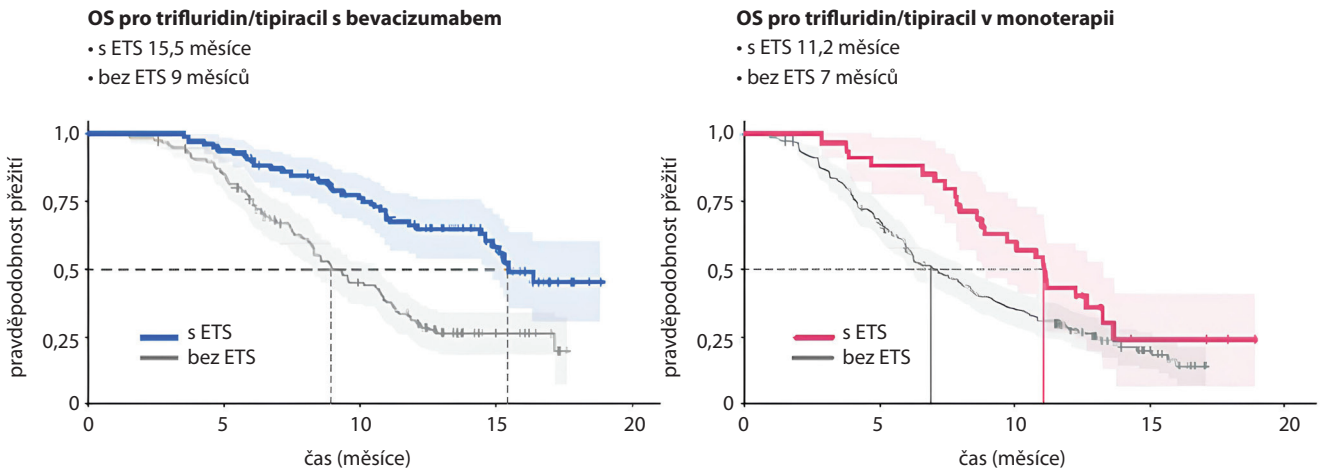
U pacientů, u nichž došlo k ETS, byla mediánová doba trvání TS delší u kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem než u trifluridin/tipiracilu samotného (3,8 vs. 2,1 měsíce; HR 0,34; $p < 0,0001$) *(Taieb J et al., Eur J Cancer 2025)*.

Právě zde se podle prof. Modesta skrývá vysvětlení zdánlivého rozporu mezi nízkou mírou ORR a výrazným přínosem trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem z hlediska PFS a OS ve studii SUNLIGHT. *Post hoc* analýza současně potvrdila výraznou souvislost mezi ETS a OS. U pacientů léčených trifluridin/tipiracilem s bevacizumabem, kteří dosáhli ETS, činil medián OS 15,5 měsíce oproti 9 měsícům u nemocných bez ETS (HR 0,39) (obr. 1).

„Výsledky tedy ukazují, že koncept známý ze studií 1. linie – tedy vztah mezi časností a hloubkou regrese nádoru a dlouhodobým přežitím – zůstává relevantní také ve 3. linii léčby mCRC. Kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem vedla u více pacientů k ETS, odpověď byla hlubší a její trvání delší. Relativně nízká ORR podle RECIST tak zřejmě podhodnocuje skutečnou časnou protinádorovou aktivitu uvedeného léčebného režimu,“ konstatoval prof. Modest.

Co to prakticky znamená pro 3. linii léčby mCRC

Prof. Modest uvedl, že je dostatek důvodů nevolit ve 3. linii léčby mCRC monoterapii. Zároveň upozornil, že výsledky jednotlivých studií nelze přímo porovnávat, protože se lišily zařazené populace



ETS je pozitivním prediktorem OS.
Pacienti s časným zmenšením nádoru (ETS) dosáhli delšího celkového přežití (OS) než pacienti bez ETS.

Zdroj: Přednáška prof. Modesta (upraveno podle Taieb J et al., Eur J Cancer 2025)

Obr. 1. SUNLIGHT – zmenšení nádoru (post-hoc analýza).

i míra jejich předléčenosti. Ve studii SUNLIGHT, která hodnotila léčbu specificky ve 3. linii, prodloužila kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem medián OS o 3,3 měsíce oproti aktivní kontrole, nikoliv placebu (HR 0,61). Fruchintinib ve studii FRESCO-2 prodloužil medián OS oproti placebu o 2,6 měsíce (HR 0,66), byl však hodnocen u výrazně předléčených pacientů po třech a více předchozích liniích, kteří již byli léčeni trifluridin/tipiracilem nebo regorafenibem. Trifluridin/tipiracil v monoterapii ve studii RECOURSE prodloužil medián OS oproti placebu o 1,8 měsíce (HR 0,68) a regorafenib ve studii CORRECT o 1,4 měsíce (HR 0,77). *„Jde samozřejmě o výsledky různých studií, nikoliv o přímé head-to-head srovnání, nicméně i z něj vyplývá preference kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem,“* uvedl prof. Modest, který by si osobně např. fruchintinib ponechal v záloze až do případné 4. linie, jak doporučují guidelines ESMO.

Během léčby trifluridin/tipiracilem s bevacizumabem se ve studii SUNLIGHT samozřejmě vyskytly nežádoucí účinky, z velké části ale jen laboratorní povahy, převážně šlo o hematologickou toxicitu. Frekvence symptomatických nežádoucích účinků, které významně zhoršují kvalitu života, byla relativně nízká (25 %) – nejnižší v nepřímém srovnání studií s fruchintinibem, regorafenibem i trifluridin/tipiracilem v monoterapii.

Prof. Modest se krátce zastavil i u dalších možností 3. linie léčby mCRC: *„Osobně jsem využíval poměrně často rechallenge, tedy opětovné nasazení anti-EGFR terapie, a dlouho jsem byl přesvědčen, že jedním z hlavních přínosů bude vysoká četnost objektivních odpovědí. Nyní však máme k dispozici výsledky tří randomizovaných studií FIRE-4, PARERE a CITRIC, z nichž vyplývají dva důležité poznatky. Za prvé, četnost objektivních odpovědí je poměrně nekonzistentní, ale i tak je zřetelně nižší než 20–30 %, které jsme předpokládali. A za druhé se v uvedených studiích přesvědčivě neprokázal přínos v celkovém přežití. To neznamená, že by rechallenge anti-EGFR nebyl aktivní léčebnou možností. Její účinnost však není tak vysoká, jak jsme si mysleli, proto se domnívám, že pro většinu pacientů zůstává preferovanou volbou kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem, a to i v situaci, kdy by bylo možné uvažovat i o opětovném nasazení anti-EGFR léčby,“* uvedl prof. Modest, a pokračoval: *„Pak tu samozřejmě máme skupinu mCRC s mutací KRAS G12C. Jejich cílenou léčbu ověřila např. studie CodeBreaK 300, v níž sotorasib v kombinaci s panitumumabem zlepšil PFS, tento přínos se však nepodařilo převést do statisticky přesvědčivého prodloužení OS. Vývoj inhibitorů KRAS G12C ale samozřejmě pokračuje, v dohledné době očekáváme také možnosti cílení na KRAS G12D.“*

Na závěr prof. Modest zdůraznil význam prospektivních studií, které přinášejí důležité informace o tom, nakolik jsou poznatky ze studií přenositelné do reálné klinické praxe. Z hlediska trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem ve 3. linii léčby mCRC označil za velmi zajímavé výsledky italské studie FLOWER (*Trovato G et al., ESMO Gastrointest Oncol 2026*), která poprvé v dostatečně velkém souboru téměř 300 pacientů ukázala, že medián OS, medián PFS i četnost objektivních odpovědí jsou v reálné praxi de facto stejné jako v randomizované studii. V celé léčené populaci činil medián OS 11,9 měsíce, medián PFS 5,3 měsíce, ORR 7,4 % a DCR 54,2 %. U pacientů s předchozí expozicí bevacizumabu byly mediány OS a PFS numericky kratší než u pacientů bez předchozí expozice – 11,9 vs. 15,0 měsíce pro OS a 5,2 vs. 6,2 měsíce pro PFS; rozdíly nebyly statisticky významné. Nežádoucí účinky jakéhokoliv stupně se vyskytly u 81,8 % pacientů, stupně 3–4 u 52,2 %; nejčastější závažnější toxicitou byla neutropenie (35,4 %), zatímco nehematologická toxicita byla převážně mírná.

„Ve 3. linii léčby mCRC tedy máme v podobě kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem k dispozici účinný, velmi

dobře tolerovatelný režim, který se etabloval jako standard a lze jej použít u velké části pacientů bez ohledu na řadu molekulárních charakteristik jejich nádoru," uzavřel prof. Modest.

Reálná data z MOÚ – trifluridin/tipiracil s bevacizumabem mění prognózu pacientů s mCRC

MUDr. Peter Grell, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče MOÚ, prezentoval soubor 45 pacientů s mCRC léčených na jeho pracovišti nejméně po dvou předchozích liniích léčby. První z nich zahájil léčbu kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem v únoru 2024 a medián sledování činí 13,8 měsíce. Medián věku pacientů byl 58 let, všichni byli ve výkonnostním stavu ECOG 0 (51 %) nebo 1 (49 %). Jaterní metastázy mělo 69 %, plicní 64 % a jiná metastatická ložiska 44 % pacientů. Medián počtu předchozích terapeutických linií byl 2, s rozmezím 2–5. Léčbu ukončilo 80 % pacientů, převážně pro progresi onemocnění, a 58 % z nich následně dostávalo další terapii. *„Ve srovnání s populací ve studii SUNLIGHT tedy byli naši pacienti o něco mladší, s menším podílem jaterních metastáz a nádorů s mutací RAS, zato s vyšším podílem rektálních karcinomů a částečně s vyšší mírou předléčenosti. Výkonnostní stav a délka trvání metastatického onemocnění byly podobné."*

Míra ORR v souboru MOÚ dosáhla 13,3 %, což je více než ve studii SUNLIGHT, u jednoho pacienta bylo dosaženo kompletní remise. Míra kontroly onemocnění byla 46,7 %. Medián PFS dosáhl 5,2 měsíce, zatímco mediánu OS dosud nebylo dosaženo a míra ročního přežití činila 67 % (pro srovnání ve studii SUNLIGHT 43 %).

V MOÚ byly provedeny i analýzy jednotlivých podskupin, které je ovšem, jak upozornil MUDr. Grell, nutno brát s určitou opatrností vzhledem k tomu, že se jedná o malý soubor.

Podle předchozí expozice bevacizumabu

Z 45 pacientů jich osm, tedy 18 %, nebylo v minulosti exponováno bevacizumabu. Medián PFS u nich činil 7,9 měsíce oproti 4,5 měsíce u předléčených (HR 0,48; p = 0,051), výsledek byl shodný se studií SUNLIGHT. Mediánu OS nebylo v nepředléčené skupině dosaženo, zatímco u pacientů po předchozí léčbě bevacizumabem činil 15,6 měsíce; rozdíl nebyl statisticky významný (ve studii SUNLIGHT bylo ve stejném pořadí dosaženo mediánu OS 15,1 vs. 9 měsíců).

Podle mutace *RAS*

Mutaci *RAS* mělo v celém souboru přítomnu 56 % a mutaci *KRAS* G12 36 % pacientů. Mediánu OS nebylo dosaženo ani ve skupině s mutací *RAS*, ani bez ní a mezi skupinami nebyl prokázán významný rozdíl. Při rozdělení podle mutace *KRAS* G12 nebyl medián OS u pacientů bez mutace dosažen, s mutací činil 13,9 měsíce; rozdíl nebyl statisticky významný. MUDr. Grell nabídl opět i srovnání se studií SUNLIGHT, v níž činil medián OS u pacientů bez mutace *KRAS* G12 11,27 měsíce a s mutací 9,36 měsíce.

Podle výskytu neutropenie

Neutropenie stupně 2–4 se při léčbě trifluridin/tipiracilem s bevacizumabem vyskytla u 27 z 45 pacientů, tedy u 60 %, přičemž byl zaznamenán jeden případ febrilní neutropenie. Pacienti s neutropenií stupně 2–4 měli delší medián PFS než pacienti s neutropenií stupně 0–1 (7,3 vs. 3,6 měsíce; HR 0,20; p = 0,0001). Také OS bylo příznivější – mediánu nebylo ve skupině s neutropenií stupně 2–4 dosaženo, zatímco u neutropenie stupně 0–1 činil 9,8 měsíce (HR 0,09; p < 0,0001). Výskyt neutropenie a výše jejího stupně je tedy důležitým prediktorem účinnosti léčby trifluridin/tipiracilem s bevacizumabem a podobná asociace mezi neutropenií a delším přežitím byla pozorována také ve studii SUNLIGHT.

Výsledky nepřímého historického srovnání

MUDr. Grell prezentoval i výsledky porovnání aktuálního souboru s historickou kohortou 233 pacientů s mCRC léčených v MOÚ v letech 2016–2021 trifluridin/tipiracilem v monoterapii. *„Je potřeba říct, že šlo o trochu jinou populaci pacientů – byli více předléčeni a byli v horším výkonnostním stavu. Nicméně i toto nepřímé historické srovnání prakticky kopíruje data ze studie SUNLIGHT,"* uvedl MUDr. Grell. Jak již bylo řečeno, medián PFS v aktuálním souboru s kombinací činil 5,2 měsíce, v historické kohortě s monoterapií 3,3 měsíce (HR 0,57; p = 0,0002). Mediánu OS s kombinací nebylo dosaženo, zatímco u monoterapie v historickém souboru činil 9,7 měsíce (HR 0,48; p < 0,0001).

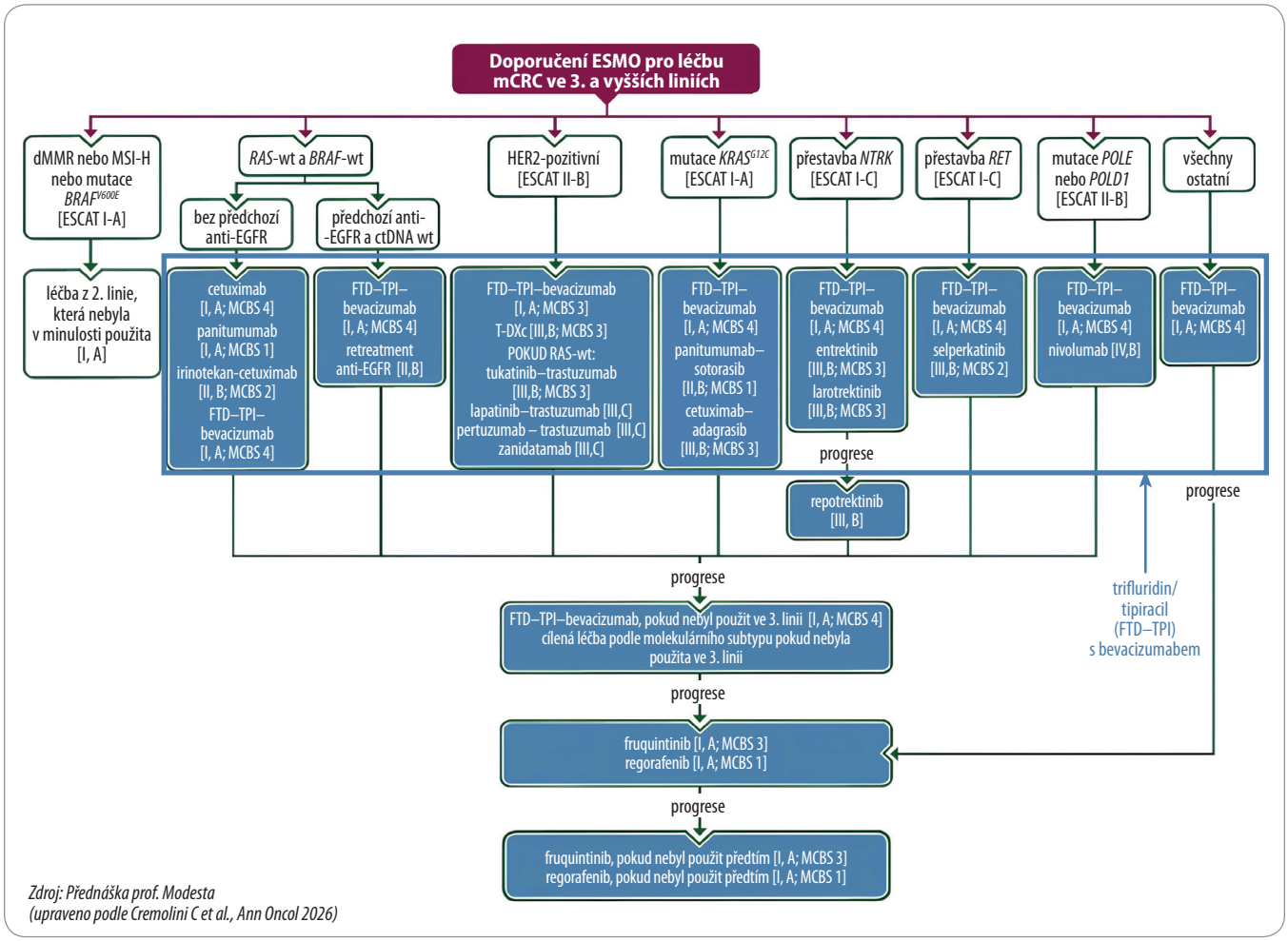
MUDr. Grell stručně připomněl také řadu dalších studií trifluridin/tipiracilu v kombinaci s bevacizumabem v reálné klinické praxi u mCRC z Itálie, Španělska, Japonska, Číny, USA, Saúdské Arábie, Rakouska, Koreje a Tchaj-wanu.

Publikované mediány OS se pohybovaly přibližně od 8,4 do 17 měsíců a mediány PFS přibližně od 4,1 do 7,0 měsíce; v některých studiích nebyl jeden z těchto ukazatelů uveden.

Závěrem tedy mohl MUDr. Grell konstatovat, že data z MOÚ i dalších center potvrzují výsledky studie SUNLIGHT v podmínkách reálné klinické praxe. Z léčby profitují různé podskupiny pacientů, bez ohledu na přítomnost mutace *(K)RAS* i na předchozí expozici bevacizumabu. Podle platných doporučení ESMO je kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem ve 3. linii léčby mCRC preferovanou volbou (obr. 2).

- Kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem je standardem léčby mCRC ve 3. linii bez ohledu na molekulární profil nádoru.
- Jedná se o jediný režim ve 3. linii ověřený v randomizované studii fáze III proti aktivnímu komparátoru, nikoliv pouze proti placebu.
- ETS je prediktorem lepších výsledků OS, a to i ve 3. linii léčby. Při léčbě kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem dosahuje ETS více nemocných než při monoterapii.
- Zkušenosti z MOÚ i ze zahraničních pracovišť potvrzují, že výsledky klinických studií 3. linie léčby mCRC kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem jsou v praxi přenositelné na běžnou, méně selektovanou populaci pacientů.

Ze závěrečného shrnutí spolupředsedajícího doc. MUDr. Michala Vočky, Ph.D., přednosty Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha.



Zdroj: Přednáška prof. Modesta (upraveno podle Cremolini C et al., Ann Oncol 2026)

Obr. 2. Doporučení ESMO pro léčbu mCRC ve 3. a vyšších liniích.

IDH1-mutovaný CCA – vzácná diagnóza vyžadující řešení na míru

Jak již bylo předesláno v úvodu, další část sympozia byla věnována jiné diagnóze, která je od CRC diametrálně odlišná, ale poskytuje velký prostor pro využití postupů a možností precizní onkologie. MUDr. Michal Eid, Ph.D., z Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno, připomněl, že CCA jsou sice vzácné, představují < 1 % všech nádorových onemocnění, jejich prognóza je však poměrně infaustní. Přibližně 70 % pacientů je diagnostikováno až v pokročilém, již neresekabilním stadiu. Ani po chirurgickém výkonu nejsou výsledky uspokojivé – míra recidivy dosahuje přibližně 60 % a 5leté přežití je < 10 %. Současně však až 50 % CCA nese nějakou z molekulárních alterací, na které se lze terapeuticky zaměřit.

„Pokud pacient s CCA progreduje na provoliniové léčbě, jejímž standardem je dnes kombinace gemcitabinu s cisplatinou a durvalumabem nebo pembrolizumabem, a pokud u něj detekujeme nějakou targetabilní aberaci, pak můžeme v případě mutace IDH1 využít ivosidenib, u fúze/přeskupení FGFR2 pemigatinib, u mutace BRAF^{V600E} trametinib plus dabrafenib, u MSI-H/dMMR pembrolizumab, u mutace HER2 trastuzumab s pertuzumabem a u fúze NTRK larotrektinib a entrektinib,“ zrekapituloval MUDr. Eid. Pokud není sekvenováním nové generace (NGS) žádný cíl detekován, podává se ve 2. linii léčby CCA na základě výsledků studie ABC 06 chemoterapeutický režim FOLFOX. U pacientů s targetabilními aberacemi je ale v porovnání s cílenou léčbou přibližně 2–4násobně méně účinná. Proto je mimořádně důležité, aby všichni pacienti s CCA měli k dispozici výsledky molekulárně genetického testování provedeného nejlépe již při stanovení diagnózy. *„Bohužel, studií ABC 06 někdy argumentují zdravotní pojišťovny, když pro své pacienty s CCA žádáme o úhradu cílené léčby. Důvodem zamítnutí je, že ve 2. linii přece máme FOLFOX jako alternativu...“* upozornil MUDr. Eid.

Mutace *IDH1* jako terapeuticky ovlivnitelný cíl

Mutace *IDH1* v kodonu R132 se vyskytují přibližně u 10–20 % intrahepatálních CCA. Mutovaný enzym IDH1 produkuje onkometabolit R-2-hydroxyglutarát (R--2-HG), který inhibuje dioxygenázy závislé na α-ketoglutarátu. Důsledkem je abnormální hypermetylace DNA a histonů, deregulace genové exprese a zablokování buněčné diferenciace. R-2-HG může rovněž nepříznivě ovlivňovat protinádorovou imunitní odpověď.

Inhibice mutovaného IDH1 snižuje tvorbu R-2-HG a obnovuje diferenciaci nádorových buněk. Klinicky tento koncept potvrdil inhibitor mutovaného IDH1 ivosidenib ve studii ClarIDHy *(Abou-Alfa et al., Lancet Oncol 2020; Zhu et al., JAMA Oncol 2021)*.

ClarIDHy byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III. Zařazeno do ní bylo 185 pacientů s pokročilým nebo metastatickým CCA s mutací *IDH1*, kteří progredovali po jedné nebo dvou předchozích liniích léčby. Byli randomizováni k podávání ivosidenibu, nebo placeba. V případě progrese byl povolen přechod na ivosidenib, kterého využilo 70 % pacientů z placebového ramene.

Primárním cílem bylo PFS. Ivosidenib prodloužil jeho medián oproti placebu z 1,4 na 2,7 měsíce a snížil riziko progrese nebo úmrtí o 63 % (HR 0,37; p < 0,0001). Míra PFS po 6 měsících při léčbě ivosidenibem činila 32 % a po 12 měsících 22 % oproti 0 % v placebovém rameni v obou časových bodech. Medián OS při léčbě ivosidenibem dosáhl 10,3 měsíce, zatímco v placebovém rameni (po adjustaci na přechod mezi rameny) 5,1 měsíce. Ivosidenib tak snížil riziko úmrtí o 51 % (HR 0,49; p < 0,001).

Post hoc analýza studie ClarIDHy ukázala, že 16 % pacientů pokračovalo v léčbě ivosidenibem déle než 1 rok. Nejlepší dosaženou odpovědí byla částečná odpověď nebo stabilizace onemocnění. Dlouhodobý přínos léčby ivosidenibem nebyl závislý na konkrétním podtypu mutace *IDH1* ani na dalších sledovaných charakteristikách. Kromě samotného průkazu mutace *IDH1* proto zatím není znám spolehlivý prediktivní marker, který by předem identifikoval pacienty, kteří budou mít z léčby ivosidenibem dlouhodobý prospěch.

Jak dále uvedl MUDr. Eid, přenositelnost výsledků do běžné klinické praxe následně hodnotí multicentrická, otevřená, jednoramenná studie fáze IIIb ProvIDHe, která navazuje na ClarIDHy. Jejím cílem je získat další údaje o bezpečnosti a účinnosti ivosidenibu u dříve léčených pacientů s CCA a mutací *IDH1* v podmínkách běžné klinické praxe.

MUDr. Eid prezentoval předběžné výsledky účinnosti studie ProvIDHe vycházející z uzávěrky 17. ledna 2025 a údaje o bezpečnosti z uzávěrky 4. listopadu 2024.

V souboru 262 hodnocených pacientů ve studii ProvIDHe činil medián PFS podle hodnocení zkoušejících 4,7 měsíce. Bez progrese zůstávalo po 3 měsících 64,2 %, po 6 měsících 40,1 % a po 12 měsících 28,2 % pacientů.

Medián OS u 262 hodnocených pacientů dosáhl 15,5 měsíce. Po 3 měsících přežívalo 88,3 %, po 6 měsících 80,3 % a po 12 měsících 60 % pacientů.

Kontroly onemocnění, tedy kompletní nebo částečné odpovědi či stabilizace, dosáhlo s ivosidenibem 51,5 % pacientů. Míra dosažení objektivní odpovědi činila 5,7 % a stabilizace onemocnění 45,8 %. U pacientů s objektivní odpovědí byl medián jejího trvání 10,1 měsíce *(Bridgewater, Presentation at ESMO GI Annual Meeting 2025)*.

Bezpečnostní profil odpovídal dříve známým údajům o ivosidenibu. Mezi nejčastější nežádoucí účinky související s léčbou patřily nauzea a průjem, shodně u 9,4 % pacientů, únava u 9 %, astenie u 7,6 %, snížená chuť k jídlu u 6,7 % a prodloužení intervalu QTc u 6,3 % pacientů. Nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály (*Rimassa et al., CCF Annual Conference 2025*).

Zkušenosti s ivosidenibem v ČR

Jak uvedl MUDr. Eid, od listopadu 2023 do konce července 2026 bylo v České republice ivosidenibem léčeno 21 pacientů s CCA, a to v režimu mimořádné úhrady podle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Tři pacienti na léčbě setrvali rok a déle. V českém souboru byl ivosidenib podán ve 2. linii u 78 % a ve 3. nebo další linii u 22 % pacientů (pro srovnání ve studii ClarIDHy byly odpovídající podíly 52 a 48 %). Průměrná hodnota PFS u českých pacientů s CCA léčených ivosidenibem je 6,1 měsíce.

Kazuistika

MUDr. Eid poté představil případ ženy narozené v roce 1973, až dosud zdravé, veterinární lékařky a rekreační sportovkyně. Jeho průběh dobře ilustruje nejen současné možnosti cílené léčby, ale i složitou cestu pacientů k ní, proto vám je nabízíme ve formě časové osy:

- **Duben 2023**
  - První návštěva lékaře pro tlakové bolesti v levém hypochondriu.
  - Ultrazvukové vyšetření – vícečetná ložiska v pravém jaterním laloku a nehomogenní oblast v segmentu III.
  - Laboratorní vyšetření – v normě.
  - Vyšetření nádorových markerů – AFP 31 µg/l, ostatní nádorové markery negativní.
  - Vyšetření CT – objemné ložisko velikosti 14 × 7,5 × 7 cm v levém jaterním laloku a vícečetná metastatická ložiska v pravém laloku.
- **Květen 2023**
  - Biopsie pod CT kontrolou potvrdila diagnózu CCA.
  - Zahájena 1. linie léčby kombinací gemcitabinu, cisplatiny a durvalumabu.
- **Červen 2023**
  - Sekvenováním nové generace prokázána mutace *IDH1* R132C.
- **Červenec 2023**
  - Stabilní onemocnění při restagingu.
- **Říjen 2023**
  - Částečná odpověď při restagingu.
  - Léčba pokračuje durvalumabem v monoterapii.
- **Duben 2024**
  - Progrese onemocnění při restagingu (po 1. linii léčby trvající 11,4 měsíce).
  - Žádost o úhradu ivosidenibu podle § 16, ZAMÍTNUTA.
- **Květen 2024**
  - Zahájena reindukce gemcitabinem a cisplatinou.
- **Červen 2024**
  - Odvolání proti zamítnutí úhrady ivosidenibu, ZAMÍTNUTO.
- **Červenec 2024**
  - Progrese onemocnění při restagingu.
  - Rodina pacientky založila veřejnou sbírku na zaplacení léčby ivosidenibem.
- **Srpen 2024**
  - Zahájena léčba ivosidenibem v režimu samoplátkyně.
- **Říjen 2024**
  - Stabilizace onemocnění při restagingu.
  - Druhá žádost o úhradu ivosidenibu podle § 16, ZAMÍTNUTA.
- **Říjen 2024–září 2025**
  - Pokračuje léčba ivosidenibem v režimu samoplátkyně.
  - Stabilní onemocnění při restagingu každé 3 měsíce.

- **Říjen 2025**
  - Pokračuje léčba ivosidenibem v režimu samoplátkyně.
  - Třetí žádost o úhradu ivosidenibu podle § 16, SCHVÁLENA.
- **Říjen 2025–červen 2026**
  - Pokračuje léčba ivosidenibem hrazená z veřejného zdravotního pojištění.
  - Stabilní onemocnění při restagingu každé 3 měsíce.
- **Červen 2026**
  - Mírná metabolická a morfologická progrese uzlin supraklavikulárně a v mediastinu (8 mm a 14 mm v krátké ose), ostatní nález bez progrese.
  - Karnofského index výkonnosti 100 %, pacientka nadále sportuje a je asymptomatická.
  - Laboratorní nálezy i nádorové markery v normě.
- **Září 2026 (v době konání sympozia)**
  - Uplynulo 40 měsíců od diagnózy CCA a **25 měsíců na terapii ivosidenibem**.

„Samozřejmě se musím zabývat úvahami, jak u pacientky v budoucnu pokračovat v případě progrese. Přicházela by v úvahu chemoterapie režimem FOLFOX ve 3. linii a rebiopsie nádoru, jejímž cílem by bylo pátrat po získané rezistentní mutaci nebo po nějaké jiné terapeuticky ovlivnitelné alteraci, která by nám umožnila další cílenou léčbu," dodal MUDr. Eid.

Závěrem zrekapituloval, že rozvoj precizní medicíny přináší nové molekulární cíle a léčebné možnosti. Pravděpodobnost záchytu terapeuticky významné alterace CCA při vyšetření NGS dosahuje až 50 %. Přestože je samotný CCA vzácným nádorem, mutace *IDH1* patří mezi jeho nejčastější molekulární alterace a vyskytuje se přibližně v 15–20 % případů, zejména intrahepatálního CCA.

Jan Kulhavý
Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.

- U všech již předléčených pacientů s *IDH1*-mutovaným CCA má být zvážena cílená léčba inhibitorem IDH1 ivosidenibem s prokázaným prodloužením OS.
- Základní podmínkou léčby ivosidenibem je včasná znalost mutačního stavu nádoru, ideálně hned po stanovení diagnózy.
- Část pacientů zůstává na léčbě ivosidenibem déle než 1 rok. Tyto dlouhodobě profitující nemocné však zatím nelze předem spolehlivě identifikovat.

Ze závěrečného shrnutí spolupředsedajícího doc. MUDr. Michala Vočky, Ph.D., přednosty Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha.

Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE*:** V kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Léčba má být zahájena pod dohledem lékařů se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. *Doporučená dávka u AML*: 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně 1.–28. den každého cyklu. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m2 tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1.–7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů. *Doporučená dávka u cholangiokarcinomu*: 500 mg ivosidenibu (dvě 250mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciačním syndromu, leukocytóze, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhlá smrt nebo polymorfní komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** *Diferenciační syndrom u pacientů s AML:* Bez léčby může být diferenciační syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenciačního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Přerušte léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. *Prodloužení intervalu QTc:* Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmu musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furosenidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenciačního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmie. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálním rozmezím nebo mají podváhu. *Těžká porucha funkce ledvin:* Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. *Porucha funkce jater:* U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). *Pomocné látky:* laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku"). **INTERAKCE*:** Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. *Nedoporučuje se:* Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itrakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. *Opatření:* hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA*. TĚHOTENSTVÍ*:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ*:** Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE***: Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*: Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závratě. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **U AML:** *Velmi časté:* Diferenciační syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závratě, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. Časté: Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. **U cholangiokarcinomu:** *Velmi* časté: Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únava, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. Časté: Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát (α-KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanizmus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v dobře uzavřené lahvičce, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ***: 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 24.2.2026. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* Pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.