

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Cemiplimab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Kvalita života nemocných s karcinomem plic v průběhu moderní onkologické léčby – multicentrická prospektivní data

Schnitzlerovej syndróm – kazuistická séria



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 38 | 2025 | číslo **2**

DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.¹

každých 6 týdnů 400 mg
každé 3 týdny 200 mg
KEYTRUDA®
- možnost flexibilního dávkování¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platiny; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (nab) paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejmenším jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 9. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refraktemním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 10. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 11. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 12. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých; 13. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 14. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$ a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 15. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 16. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 17. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 18. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:** - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluorpyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; **Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých:** - pokročilým recidivujícím nebo metastazujícím karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 19. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluorpyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 20. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triplenegativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 21. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 22. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v první linii u primárního pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu; 23. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii; 24. v kombinaci s chemoradioterapií (zevní radioterapií následovanou brachyterapií) u lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla stadia III - IVA de FIGO 2014 u dospělých, kteří dosud nepodstoupili definitivní léčbu; 25. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 26. v kombinaci s trastuzumabem, fluorpyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního juncu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 27. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluorpyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního juncu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 28. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let vyšší s cHL nebo pacientů od 12 let vyšší s NHL nebo pacientů od 2 let vyšší s tělesnou hmotností (bw - bodyweight) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s enfortumabem vedotinem má být přípravek KEYTRUDA podáván po enfortumabu vedotinou, pokud jsou podány ve stejný den. U lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla mají být pacientky léčeny přípravkem KEYTRUDA konkomitantně s chemoradioterapií a následně přípravkem KEYTRUDA v monoterapii. Pacienti je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresse nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikoáno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvýšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC).

Dávkování přípravku v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžné použití léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté ($\geq 1/10$):** infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalcémie, insomnie, bolest hlavy, závrat, periferní neuropatie, dysgeúzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALI, AST, lipázy a kreatininu v krvi; **Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$):** pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalcémie, hyponatremie, letargie, suché oko, střední arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcémie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem, lenvatinibem či enfortumabem vedotinem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorové vozidlo a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 7 dní při 2 až 8 °C nebo než 12 hodin při pokojové teplotě, pokud ředění neproběhne za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna nebo dvě injekční lahvičky. Jedna 10ml lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/15/1024/002; EU/1/15/1024/003. **Datum poslední revize textu:** 31. 1. 2025. RCN 000027562-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,9,10,13,16,17,18-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,20,21,23,25), více na www.sukl.cz.

Drive než přípravek předepíšete, seznámete se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://ema.europa.eu/> nebo u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o. Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentine 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika, tel.: +420 233 010 111, dproc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

Reference: 1. SPC přípravku KEYTRUDA® na www.sukl.cz.



Napřimování čili rektifikace trajektorií v onkologii

Ze všech vědecky, komerčně či eticky motivovaných celoevropských, tuzemských nebo jen lokálních snah o vylepšování onkologie v poslední dekádě dosud nejméně a jen plaše vyčnívalo úsilí organizační, jakoby odborně méně sexy, a tedy méně opečovávané. V intelektuálních kruzích se stále soudí, že skutečný odborník se nemá snižovat k politice a politikem že pravý odborník nebývá. Jenže organizace veřejně dostupné zdravotní péče je vždy zároveň zdravotní politikou, umíme-li ji ovšem odlišovat od politikaření a pouhých plků. Odborníci se tedy vlivu na stav věcí veřejných spíše zříkají?

Bývalo i jinak při pocitu jejich odpovědnosti za dopady fungování jejich odbornosti. A to jak za přechodného režimu, tak po nadšené liberalizaci všeho na přelomu století. Měli jsme úspěšné epizody či body růstu ve zrodu onkologického registru v letech sedmdesátých a následně jakési úsilí o transparenci systému pomocí poliklinických oddělení klinické onkologie (POKO) od let osmdesátých, byť šlo jen o administraci dat. Věnovali jsme se však také vytváření strukturovaného systému komplexních onkologických center (KOC), hemato-onkologických center (HOC) a pediatricko-onkologických center (POC) napříč vlastní na přelomu tisíciletí, což se docela uchytilo.

S postupujícím blahobytem a dramaticky se rozšiřujícím spektrem léčebných možností i snazší dostupností mnohého jako by se však zbytně rozostřovaly cíle klikatostí a růzností cest pacientů od příznaků přes diagnostiku až k léčbě a dispenzarizaci. Rozvíjejí se spíše matoucí verbální cvičení o kontrole kvality nahore a zůstává hledání rad, cest a protekce mezi známými dole. Ostatně nejen veřejnost často tápe v naší sedmikoaliční realitě sedmi druhů zdravotnických zařízení (zřizovaných státem, krajem, městy, rezortem obrany, církvemi, velkými soukromými řetězci a drobnými soukromníky), s platbami péče ze sedmi zdravot-

ních pojišťoven a sedmi způsoby úhrad. Sedmička je u nás zjevně více než jen šťastné číslo nebo též číslo hojně užívané v biblickém Janově zjevení o apokalypse. Koordinace nezřídka vážne pod hesly práva na autonomii a svébytnost různých zařízení, asi také práv na menší efektivitu a racionalitu, což jsou práva též hojně užívaná.

Bloudění systémem je při rozmanitosti a přemíře možností do značné míry přirozené. Je rovněž potíž s přemírou informací a možností v takzvané informační společnosti, v níž je paradoxně problémem sjednotit právě také nemocniční informační systémy a zavést e-správu veřejného zdravotnictví. Netřeba podléhat depresi ani beznaději, protože pro řád a transparenci je jistě nástrojů více než dříve, pouze mozek leckde nestíhá. Umělá inteligence (AI) sama to však nevyřeší, neboť je určována právě zadáním z mozku. A bloudí-li stvořitel, ztrácí se i stvoření.

Ale zpět k meritům věci, tedy k napřimování neboli, vzhledem řečeno, rektifikaci trajektorií čili cest pacientů v systému. Možná už z oparu svítá na lepší časy. Regionu, vlasti a už i europrostoru byl na podzim roku 2024 dán modelově k dispozici materiál Cesta onkologického pacienta Jihomoravským krajem, výsledek dohody patnácti jihomoravských nemocnic na spoluúčasti v onkologické péči, konkretizovaný pro 13 skupin nádorových diagnóz, se screeningovými programy a projekty časného zachytu i dalšími speciálnostmi, jako jsou místa paliativní péče, genetického poradenství a molekulárně precizované onkologie. Plachá pýcha mě nutí podotknout, že toto úsilí koordinuje brněnský Masarykův onkologický ústav. Je to ostatně jeho povinnost, když v kterékoliv vyhlášce už figuruje také jako národní onkologický ústav. Tedy přesněji ústav národa moravského, neboť větší část vlasti, země česká, má svůj národní onkoústav při Vltavě v Motole. Ambice mají být při-

měřené i geograficky. Ostatně Jihomoravský kraj je jenom menší částí velké Moravy a také Slezané mají ve státním znaku svého ptáka. Další harmonizační úkoly pro rekultivaci regionů jsou tedy zřejmé a na řadě. Inspirujeme také z Východu na Západ.

Nicméně také od Západu, tedy mírně od Atlantiku a jihozápadního Středozeří, nikoli dosud z Povltaví, dochází už také k probouzení. V roce 2024 se postupně rozběhly dva projekty „networkingu“ čili síťování pracovišť a definování systému onkologické péče v zúčastněných státech, případně regionech. Jde jednak o aktivitu Organizace evropských onkologických ústavů (OECI), jednak o aktivity Evropské komise (EC) a jejího European Cancer Beating Plan, vyhlášeného už v roce 2020. OECI nyní koná pod skvělým názvem DD (deep diving čili hluboké potápění) Cancer Center Infrastructure for EU (CCI4EU). EC naopak rozvlekleji organizuje moloch projekt pod názvem European Network of Comprehensive Cancer Care (EUNetCCC) v devíti pracovních skupinách (working packages) WP1–WP9. Navazuje se na dřívější známé i neznámé projekty CanCon a iPAAC. Kromě toho zde máme k zápolení s rakovinou ještě projektová konsorcia jako JANE, ERN, ECHO-S a jiné „networks“.

K aktivnímu bytí v eurosvětě neoddělitelně patří eurojazyk (eurospeech) a svět zkratk. Je nutné se obojímu učit, abychom se domluvili. Formálně jako by šlo o angličtinu, více však jde o sémantiku a pochopení konkrétního obsahu i neostrých cílů.

Především však platí „mysli globálně, jednej lokálně“. V Jihomoravském kraji jsme se už sešli, s návštěvníky z EU se scházíme a v širší vlasti se snad jednou také ve věci sejdem. V praxi jde vlastně jen o to, a to bez ohledu na znělost projektů, co všichni lékaři znají se své denní komunikace a z jejich dosud málo rozpoznávané advokátní práce, kterou

lze nazvat e-dispatching (elektronický dispečink). Je po ní značná spontánní poptávka telefonická i e-mailová a přispívá ke spokojenosti, důvěře a komfortu občanů, ačkoli se o ní nemluví.

Jde však o to vědět, co potřebnému trpícímu nebo žadateli o pomoc či radu ve styku osobním nebo distančním aktuálně a rozumně nabídnout a doporučit, co, jak a kde má řešit v místě a regionu nebo kam ho bez oklik do dále poslat. Tedy jak v čase, tak co do výsledku optimalizovat jeho cestu systémem neboli napřímit jeho trajektorii, aby nebloudil, netápal, nezdržoval sebe ani systém, zátěž svěřil jen chorobě a nikoli svým pochybnostem, negooglel zbytečně po webech nadnárodně, ale

uchytil se tuzemsky. Dříve jsem tuto advokátní funkci lékaře pokládal pouze za paralelní, marginální až banální, ale stále více si myslím, že se stává zásadní také pro efektivitu systému, výsledky péče, ale hlavně pro klid duší pacientů. A je skoro jedno, jak se pacient ke znalé radě a nasměrování dopracuje.

Tedy vyzývám kolegy z onkologických týmů k usilovnější a cílevědomější rektifikaci trajektorií. V eurojazyce je módní hovořit o JA (joint action), společné akci. Buď již v okruzích svých působností jasno máme, anebo nemáme. Máme-li, netutlejme to a dejme světu ve známost. Nemáme-li, ujasněme si. Nejsnáze by se pokroku ve vlasti dosáhlo, kdyby oněch brožur a webových stran na téma Cesta

onkologického pacienta v kraji X bylo co nejrychleji všech čtrnáct. Nedá to ani moc práce sepsat síly a prostředky, které jsou k dispozici, kde a kdy. Stačí kontakty na indikační týmy pro nejčastější skupiny onkodiagnóz a lokální přístupy k preventivním programům a onkoporadenství v regionech. Prospěje to efektivitě systému i lepší náladě trpících voličů. Rektifikovat, rektifikovat, rektifikovat, velel by věčně živý klasik, kdyby se dožil. Rektifikovat čili napřimovat trajektorie v systému v okruhu působnosti KOC je třeba ochotně a zvesela. Přinese to více radosti všem. Neboť zdroje jsou.

*prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Brno*



Brněnské onkologické dny
Konference pro nelékařské
zdravotnické pracovníky

www.onkologickedny.cz

49. Brněnské onkologické dny

3.–5.9.2025
Výstaviště Brno
Pavilon E

39. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky



Pořadatel
Masarykův onkologický ústav

Odborný garant
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Termíny registrace
Aktivní účast 3. 3. – 25. 5. 2025
Pasivní účast 3. 3. – 9. 8. 2025

**Zasílejte do 25. 5. své postery
a volná sdělení na témata:**

- karcinom prsu
- gastrointestinální nádory
- uroonkologie
- onkochirurgie aj.

**Novinka letošního ročníku
ONKO kino**

MO
U Masarykův
onkologický
ústav

Program



Registrace



Poplatky



Obsah | Contents

Editorial

Napřimování čili rektifikace trajektorií v onkologii	83
---	-----------

PŘEHLEDY | REVIEWS

Cemiplimab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic	90
Cemiplimab in the treatment of non-small cell lung cancer	
Koubková L.	

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Kvalita života nemocných s karcinomem plic v průběhu moderní onkologické léčby – multicentrická prospektivní data	97
The lung cancer patient quality of life during the first line of treatment – multicenter prospective data	
Bratová M., Jakubíková L., Kultán J., Svatoň M., Svoboda M., Brat K.	

The effect of rhythmic movements on anxiety and fatigue of children with leukemia – a quasi-experimental study	104
Vliv rytmických pohybů na úzkost a únavu dětí s leukemií – kvaziexperimentální studie	
Rezaei Kahkhaei F., Ghotb Abadi A. A., Ghaljaei F.	

Adherence k pohybovému programu a jeho dopad na fyzickou zdatnost, hustotu kostní tkáně a kvalitu života u žen po léčbě rakoviny prsu	110
Adherence to an exercise program and its impact on physical fitness, bone density and quality of life in women after breast cancer treatment	
Šimonová M.	

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Schnitzlerovej syndróm – kazuistická séria	119
Schnitzler's syndrome – a case series	
Bajer M., Kapustová L., Puteková S., Blažíčková S., Jeseňák M.	

Lung adenocarcinoma with initial symptom of occipital condyle syndrome – a case report	128
Adenokarcinom plic se syndromem okcipitálního kondylu jako počátečním příznakem – kazuistika	
Yatagai Y., Matsumoto H., Okauchi S., Maezawa Y., Ohara G., Hizawa N., Satoh H.	

OPDIVO®
(nivolumab)

VELKÉ PLUS PRO ONKOLOGICKÉ PACIENTY v monoterapii nebo jako kombinovaná léčba



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumab 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Neoadjuvantní léčba NSCLC: v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD L1 $\geq 1\%$. Maligní mezoteliální pleury (MPM): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředělených dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s ipilimumabem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím CRC; v kombinaci s ipilimumabem u dospělých s metastazujícím CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu. Urotelální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty; v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím UC. Adjuvantní léčba urotelálního karcinomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s urotelálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny, v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách $\geq 1\%$. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junky (EJ nebo GEJ): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EJ nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junky (GEJ) nebo jícnu: v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5 . Hepatocelulární karcinom (HCC): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo pokročilým HCC. **Dávkování*:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom, renální karcinom a MIUC), u adjuvantní léčby melanomu 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny, u adjuvantní léčby EJ nebo GEJ 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i.v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. **Kombinace s ipilimumabem:** Melanom: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. MPM: 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. dMMR/MSI-H CRC: v 1. linii: nivolumab 240 mg i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. Kombinace s kabozantinibem: RCC: 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny, po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny. HCC: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny v maximálně 4 dávkách, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu: 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Neresekovatelný nebo metastazující UC v 1. linii: 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci, UC v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Způsob podání:** Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním procesem a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. Další zvláštní upozornění viz SmPC. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávaných přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, pyrexie, zvýšený AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hypokalémie a hyperkalemie. Více podrobností k NÚ, zvláště v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, viz SmPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavým modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 12 ml nebo 24 ml koncentrátu ve 25ml injekční lahvičce s uzávěrem a modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** 02/2025.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění u těchto indikací: pokročilý maligní melanom v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií a v neoadjuvanci, klasický Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem, karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci, urotelální karcinom postihující svalovinu v adjuvanci, pokročilý skvamózní karcinom jícnu v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií a adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci s chemoterapií. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

Léčba unicentrické Castlemanovy choroby rituximabem, bendamustinem a dexametazonem zmenšila objem neoperabilního expanzivního ložiska v horním mediastinu a umožnila jeho radikální odstranění	132
Treatment of unicentric Castleman disease with rituximab, bendamustine and dexamethasone reduced the volume of the inoperable expansive lesion in the upper mediastinum and enabled its radical removal Horváth T., Frola L., Adam Z., Fabian P., Řehák Z., Koukalová R., Opletal P., Ostřížek T., Hudáček K., Žuffa P., Krejčí M., Král Z., Pour L.	
Multimodální prehabilitace v onkogynekologii – případová studie	144
Multimodal prehabilitation in oncogynecology – a case study Sládková P., Tichá M., Kotrbová K., Ševčíková D., Vlastníková Z., Šályová A., Švábenická M., Brtnický T.	
Ivosidenib v léčbě metastatického cholangiocelulárního karcinomu – kazuistika	148
Ivosidenib in the treatment of metastatic cholangiocarcinoma – a case report Kopecký J., Hoffmann P., Priester P., Kristlová M.	
AKTUALITY Z NÚVR NUVR REPORTS	154



SCHVÁLEN V 1. LINII LÉČBY U POKROČILÉHO NSCLC

Přípravek LIBTAYO[™] je v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny indikován v 1. linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 ($u \geq 1\%$ nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají:

- lokálně pokročilý NSCLC¹ a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo
- metastazující NSCLC¹.

Přípravek LIBTAYO[™] je v monoterapii indikován v 1. linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 ($u \geq 50\%$ nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají:

- lokálně pokročilý NSCLC¹ a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo
- metastazující NSCLC¹.

Ref: 1. Libtayo EMA SmPC https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_cs.pdf

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: LIBTAYO 350 mg koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka: cemiplimab. Složení: 1 ml koncentrátu obsahuje 50 mg cemiplimabu. Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg cemiplimabu v 7 ml. Léková forma: Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). Indikace: Spinocelulární karcinom: jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže (mSCC nebo laSCC), kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování. Bazocelulární karcinom: jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím bazocelulárním karcinomem (laBCC nebo mBCC), u kterých došlo k progresi nebo jsou intolerantní k inhibitoru signální dráhy Hedgehog (HHL). Nemalobuněčný karcinom plic: jako monoterapie v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 ($u \geq 50\%$ nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají: lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC. V kombinaci s chemoterapií na bázi platiny v první linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 ($u \geq 1\%$ nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají: lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC. Karcinom děložního hrdla: jako monoterapie k léčbě dospělých pacientek s rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla a progresi onemocnění v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po této chemoterapii. Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka je 350 mg cemiplimabu, podávaná každé 3 týdny (Q3W) formou intravenózní infuze po dobu 30 minut. Stejnou infuzní linkou se nesmí současně podávat jiné léčivé přípravky. Léčba může pokračovat až do progresi onemocnění nebo do výskytu nepříjemné toxicity. Testování PD-L1 u pacientů s NSCLC: U pacientů s NSCLC má být léčba zvažena na základě nádorové exprese PD-L1 potvrzené validovaným testem. Úpravy dávky: Snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být žádoucí odložení další dávky nebo přerušování podávání přípravku. Doporučené úpravy léčby nežádoucích účinků jsou uvedeny v SPC. Zvláštní populace: Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku LIBTAYO u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Starší pacienti: U starších pacientů není doporučena úprava dávkování. Porucha funkce ledvin: U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování. Porucha funkce jater: U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek LIBTAYO studován. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Sledovatelnost: pro zjevné sledovatelnosti biologických léčivých přípravků, má být přehledně zaznamenán název podaného přípravku a číslo šarže. Imunitní zprostředkované nežádoucí účinky: U cemiplimabu byly pozorovány závažné a fatální imunitní zprostředkované nežádoucí účinky. Tyto imunitní zprostředkované nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoliv orgánový systém. U pacientů léčených cemiplimabem nebo jinými inhibitory PD-1/PD-L1 se mohou současně vyskytnout imunitní zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jeden orgánový systém, jako myozitida a myokarditida nebo myasthenia gravis. U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla hlášena reakce transplantovaného solidního orgánu. Léčba cemiplimabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko reakce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby cemiplimabem oproti riziku možné organové reakce. U pacientů léčených jinými inhibitory PD-1/PD-L1 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny v souvislosti s alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk případy reakce štepů proti hostitelům. V souvislosti s léčbou cemiplimabem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). V případě známek a příznaků SJS nebo TEN je třeba odeslat pacienta k vyšetření a terapii na specializované oddělení a upravit pacientovi léčbu. Byla rovněž hlášena hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). Pokud je HLH potvrzena, má být podávání cemiplimabu ukončeno a zahájena léčba HLH. U ostatních inhibitorů PD-1/PD-L1 byla hlášena neinfekční cystitida. Imunitní zprostředkované nežádoucí účinky se mají zvládnout úpravou léčby cemiplimabem, hormonální substituční terapií (je-li klinicky indikována) a kortikosteroidy. Při podezření na imunitní zprostředkované nežádoucí účinky se mají pacienti provést odpovídající vyšetření k potvrzení imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a k vyloučení dalších možných příčin, včetně infekce. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku má být další dávka cemiplimabu odložena nebo má být léčba trvale ukončena. Přehled imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků je uveden v SPC. Reakce spojené s podáním infuze: Cemiplimab může způsobit těžké nebo život ohrožující reakce spojené s podáním infuze. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky reakcí spojených s podáním infuze a mají být léčeny úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy. V případě lehkých nebo středně těžkých reakcí spojených s podáním infuze má být podávání cemiplimabu přerušeno nebo se má snížit rychlost infuze. U těžkých (stupeň 3) nebo život ohrožujících (stupeň 4) reakcí má být infuze zastavena a léčba cemiplimabem má být trvale ukončena. Pacienti vyřazení z klinických studií: Pacienti, kteří měli aktivní infekce nebo byli imunokompromitováni, měli autoimunitní onemocnění v anamnéze, stav vysokonosi ECG (PS) ≥ 2 nebo intersticiální plicní onemocnění v anamnéze, nebyli do studie zařazeni. Vzhledem k chybějícím údajům má být u této populace pacientů cemiplimab používán s opatrností po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika pro pacienta. Karta pacienta: Všichni lékaři předepisující přípravek LIBTAYO se musí seznámit s edukačními materiály a informovat pacienty o Kartě pacienta, která vysvětluje, co mají dělat v případě, že se u nich objeví jakýkoliv příznak imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a reakcí spojených s podáním infuze. Každý pacient obdrží od svého lékaře Kartu pacienta. Interakce: S cemiplimabem nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie (FK) lékových interakcí. Před zahájením léčby cemiplimabem je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti cemiplimabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby cemiplimabem k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. Fertilita, těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku musí během léčby cemiplimabem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce cemiplimabu používat účinnou antikoncepci. Studie na zvířatech prokázaly, že inhibice cesty PD-1/PD-L1 může vést ke zvýšenému riziku imunitně zprostředkovaného odmítnutí vyvíjejícího se plodu s následkem jeho úmrtí. Cemiplimab je IgG4, který prochází placentární bariérou, a proto potenciálně může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Podávání cemiplimabu se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřeváží možné riziko. Není známo, zda se cemiplimab vylučuje do lidského mateřského mléka, riziko pro kojené novorozence/děti proto nelze vyloučit. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Cemiplimab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po léčbě cemiplimabem byla hlášena únava. Nežádoucí účinky: Cemiplimab v monoterapii: Velmi časté ($\geq 1/10$): Infekce horních cest dýchacích, Anémie, Snížená chuť k jídlu, Kašel, Nausea, Průjem, Zácpa, Bolest břicha, Vyrážka, Pruritus, Muskuloskeletální bolest, Únava. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): Infekce močových cest, Reakce spojené s podáním infuze, Hypotyreóza, Hypertyreóza, Bolest hlavy, Periferní neuropatie, Hypertenze, Dyspnoe, Pneumonie, Zvracení, Kolitida, Stomatitida, Hepatitida, Aktinická keratóza, Nefritida, Pyrexie, Edém, Zvýšení alaninaminotransferazy, Zvýšení aspartátaminotransferazy, Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, Zvýšení kreatininu v krvi. Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Trombocytopenie, Sjögrenův syndrom, Tyroiditida, Hypofyzitida, Adrenální insuficience, Myokarditida, Perikarditida, Gastritida, Artritida, Myozitida, Svalová slabost, Polymyalgia rheumatica, Zvýšení thyreotropního hormonu v krvi, Zvýšení transamináz, Zvýšení bilirubinu v krvi. Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Diabetes mellitus 1. typu, Meningitida, Encefalitida, Myasthenia gravis, Paraneoplastická encefalomyelitida, Chronická zánětlivá demyelinizující polyradikuloneuropatie, Keratitida, Uveitida, Snížený thyreotropní hormon v krvi. Není známo (z dostupných údajů nelze určit): Hemofagocytující lymfohistiocytóza, Reakce transplantovaného solidního orgánu, Neinfekční cystitida. Nežádoucí účinky cemiplimabu v kombinaci s chemoterapií jsou uvedeny v SPC. Zvláštní opatření pro uchovávání: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pro otevření: Pro otevření se léčivý přípravek musí ihned naředit a použít pro infuzi. Obsah balení: Přípravek LIBTAYO se dodává v 10 ml čírech injekčních lahvičkách. Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku. Registrační číslo: EU/1/19/1376/001. Držitel rozhodnutí o registraci: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irsko. Datum první registrace: 28. června 2019 Datum posledního prodloužení registrace: 1. července 2022 Datum revize textu: 08/2024

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Cemiplimab je hrazen u dospělých s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže, kteří nejsou kandidáti pro kurativní operaci nebo ozařování, za splnění určitých podmínek. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který je dostupný na https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_cs.pdf. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Další informace jsou k dispozici na adrese: Medison Pharma s.r.o., Plynární 1617/10, 170 00 Praha 7

*Prosím, všimněte si změn v informacích o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlazit-nezadouci-ucinek.

Určeno pro odbornou veřejnost.

CZ-LIB-006-03/2025-R01, datum přípravy: 03.2025

Medison Pharma s. r. o., Plynární 10/1617, 170 00 Praha 7, e-mail: office.czech@medisonpharma.com

Cemiplimab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Cemiplimab in the treatment of non-small cell lung cancer

Koubková L.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Protinádorová imunoterapie je již standardem léčby nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) a to nejen u metastatického, ale i lokálně pokročilého onemocnění a také časných, operabilních stadií. **Cíl:** Článek podává přehled aktualizovaných výsledků studií EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3. Ve studiích byla hodnocena účinnost cemiplimabu (monoklonální protilátky, která se váže na receptor programované buněčné smrti – PD-1) u pacientů s metastatickým a lokálně pokročilým NSCLC, kteří nejsou kandidáti operace a chemoradiace. Také uvádíme zkušenosti z našeho pracoviště, kde byl cemiplimab podán v monoterapii u pacientů s vysokou expresí ligandu PD-L1. **Závěr:** Cemiplimab prokázal účinnost v monoterapii u pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 u $\geq 50\%$ nádorových buněk a v kombinaci s chemoterapií na bázi platinového dubletu při expresi PD-L1 u $\geq 1\%$ nádorových buněk v první linii léčby metastatického, ale také neresekovatelného lokálně pokročilého onemocnění, nevhodného pro definitivní chemoradiaci. Pro tyto pacienty je cemiplimab novou léčebnou možností.

Klíčová slova

cemiplimab – pokročilý nemalobuněčný karcinom plic – imunoterapie – PD-1 – PD-L1

Summary

Background: Immuno-oncotherapy is already the standard treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC), not only for metastatic disease, but also for locally advanced disease as well as early, operable stages. **Aim:** The article provides an overview of the updated results of the EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3 studies. The studies evaluated the efficacy of cemiplimab (a monoclonal antibody that binds to the programmed cell death receptor – PD-1) in patients with metastatic and locally advanced NSCLC who are not surgery and chemoradiation candidates. We also present the experience from our institution, when cemiplimab was administered as monotherapy in patients with high PD-L1 ligand expression. **Conclusion:** Cemiplimab demonstrated efficacy as monotherapy in patients with NSCLC expressing PD-L1 in $\geq 50\%$ of tumor cells and in combination with platinum-doublet chemotherapy when expressing PD-L1 in $\geq 1\%$ of tumor cells in the first-line treatment of metastatic but also unresectable locally advanced disease unsuitable for definitive chemoradiation, demonstrating a new treatment option for these patients.

Key words

cemiplimab – advanced non-small cell lung cancer – immunotherapy – PD-1 – PD-L1

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Leona Koubková
Pneumologická klinika
FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
e-mail: leona.koubkova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 2. 2025

Přijato/Accepted: 19. 3. 2025

doi: 10.48095/ccko202590

Úvod

Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) byla v roce 2022 rakovina plic celosvětově nejčastěji se vyskytující rakovinou, přičemž 2,5 milionu nových případů představovalo 12,4 % z celkového počtu nových případů. Rakovina plic byla hlavní příčinou úmrtí na rakovinu (1,8 milionu úmrtí, 18,7 % z celkového počtu úmrtí na rakovinu) a hlavní příčinou úmrtí na rakovinu u mužů [1].

Navzdory významnému pokroku díky zlepšení prevence nebo detekce a léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) v posledních letech je stále nutný další výzkum, který pomůže přizpůsobit léčebné přístupy každému jednotlivému pacientovi.

Zavedení checkpoint inhibitorů do klinické praxe vedlo k významnému zvýšení možností účinné léčby pacientů s pokročilým NSCLC.

Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka třídy imunoglobulinu G4 (IgG4), která se váže na receptor programované buněčné smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2.

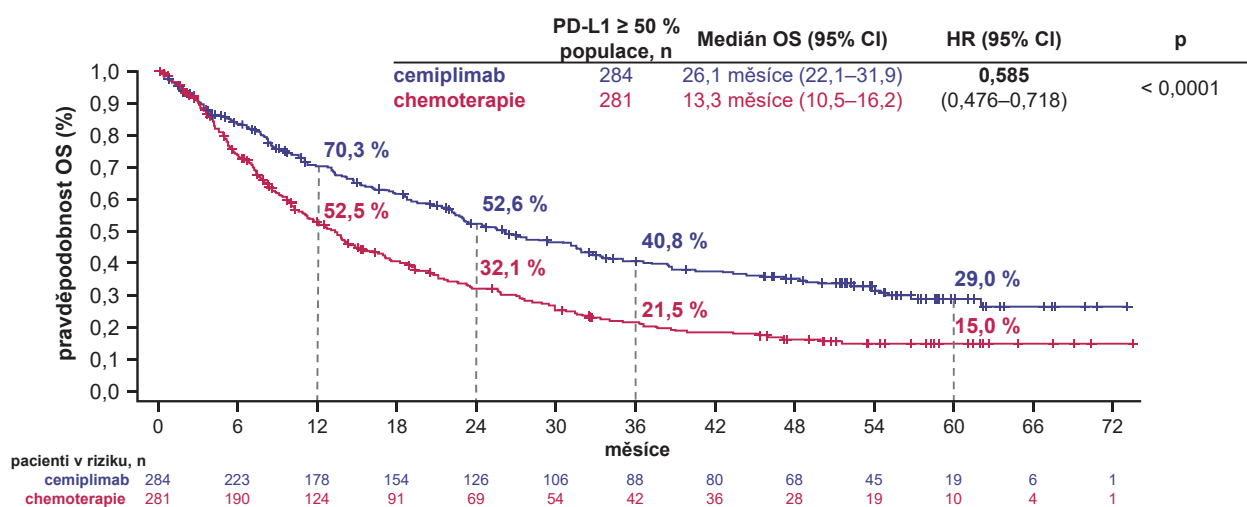
Na základě výsledků studie EMPOWER-Lung 1, která prokázala lepší přežití u pacientů léčených cemiplimabem v monoterapii oproti chemoterapii, byl

cemiplimab nejprve schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) jako léčba první linie pro pacienty s NSCLC s expresí PD-L1 ≥ 50 % bez EGFR, ALK nebo ROS1 genomových aberací u metastazujícího nebo neresekovatelného lokálně pokročilého onemocnění nevhodného pro definitivní chemoradiaci. Následovalo schválení v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny pro léčbu v první linii dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 ($u \geq 1$ % nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC na základě výsledků studie EMPOWER-Lung 3 [2].

Klinické studie

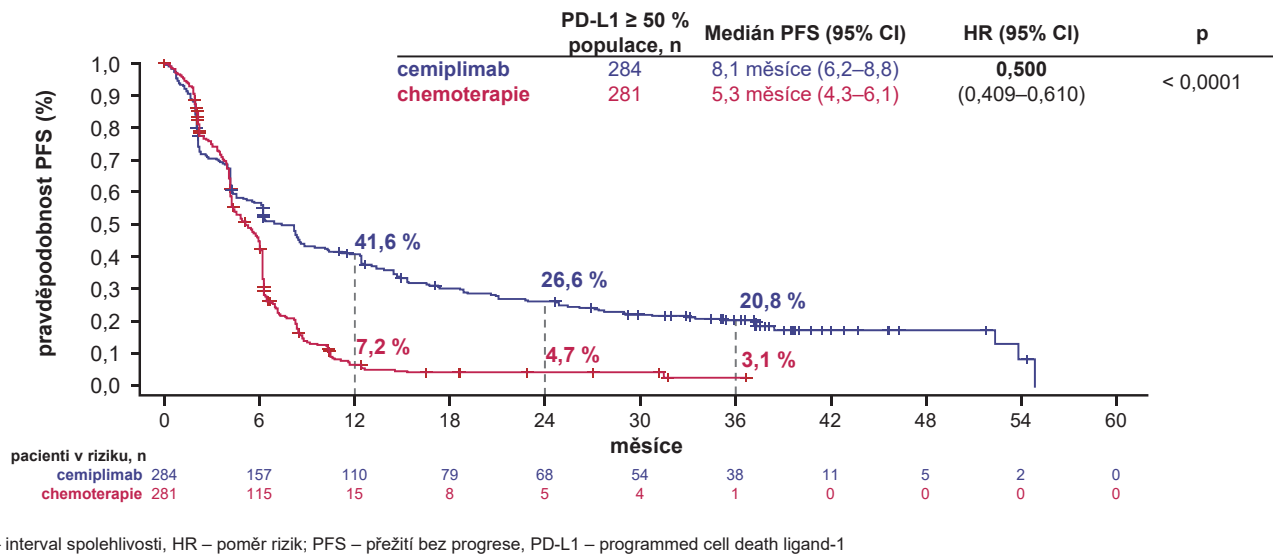
Na World Conference on Lung Cancer v roce 2024 byly prezentovány 5leté výsledky studie EMPOWER-Lung 1, což byla randomizovaná studie fáze III navržena tak, aby zhodnotila klinický přínos monoterapie cemiplimabem u nově diagnostikovaných pacientů s NSCLC s expresí PD-L1 $u \geq 50$ % nádorových buněk a bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1 [3]. Primárními cílovými body bylo celkové přežití (overall survival – OS) a přežití bez progresse (progression-free survival

– PFS). Inovativní rys této studie umožnil pacientům, u kterých došlo k progresi onemocnění, změnit terapii a pacientům randomizovaným k chemoterapii byl umožněn přechod na cemiplimab, přičemž k tomuto zkřížení došlo u 75 % pacientů, kteří progredovali při léčbě chemoterapií. Pacientům randomizovaným na cemiplimab bylo umožněno volitelné pokračování v léčbě cemiplimabem, ale s přidáním chemoterapie. Pětileté výsledky potvrzují trvalý přínos cemiplimabu napříč různými body účinnosti oproti chemoterapii. Pacienti léčení cemiplimabem měli delší medián OS (26,1 vs. 13,3 měsíce u pacientů léčených chemoterapií) (graf 1). Cemiplimab také vykázal vyšší míru objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) 46,5 vs. 20,6 % a PFS 8,1 vs. 5,3 měsíce ve srovnání s chemoterapií (graf 2). Pacienti, jejichž onemocnění na cemiplimabu progredovalo, zaznamenali klinicky významný přínos, když byla k jejich léčebnému režimu přidána chemoterapie (graf 3). Průzkumná analýza podskupin pacientů léčených cemiplimabem také ukazuje přímou korelaci mezi přežitím a progresí onemocnění a úrovní exprese PD-L1. Pacienti s hladinou exprese PD-L1 ≥ 90 % získávají největší klinický přínos s 39měsíčním mediánem OS a 15měsíčním mediánem

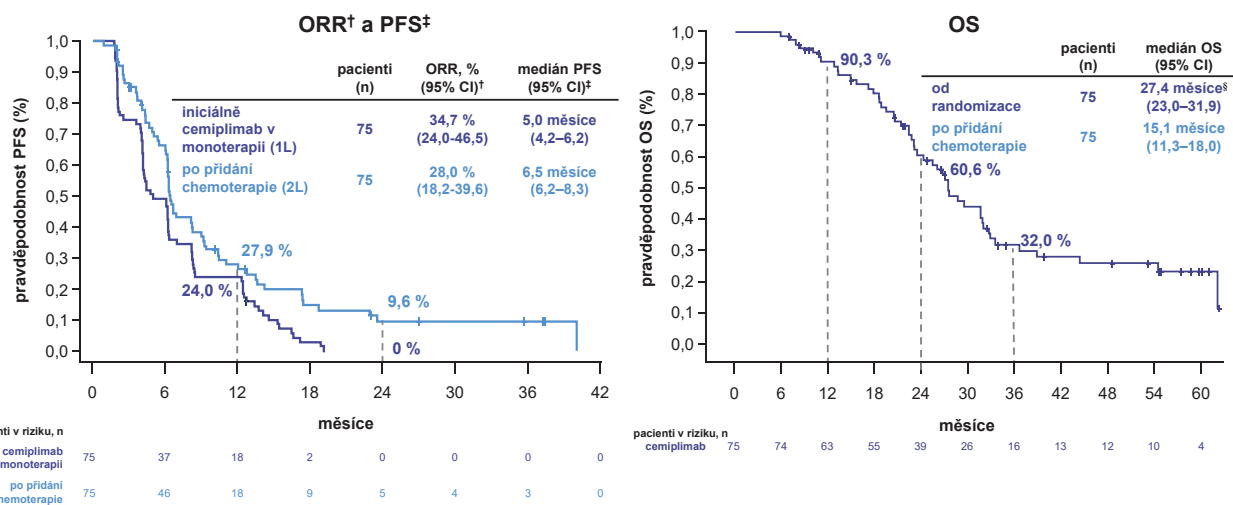


CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, OS – celkové přežití, PD-L1 – programmed cell death ligand 1

Graf 1. Cemiplimab poskytuje přínos v celkovém přežití.



Graf 2. Cemiplimab poskytuje výhodu v přežití bez progresce.



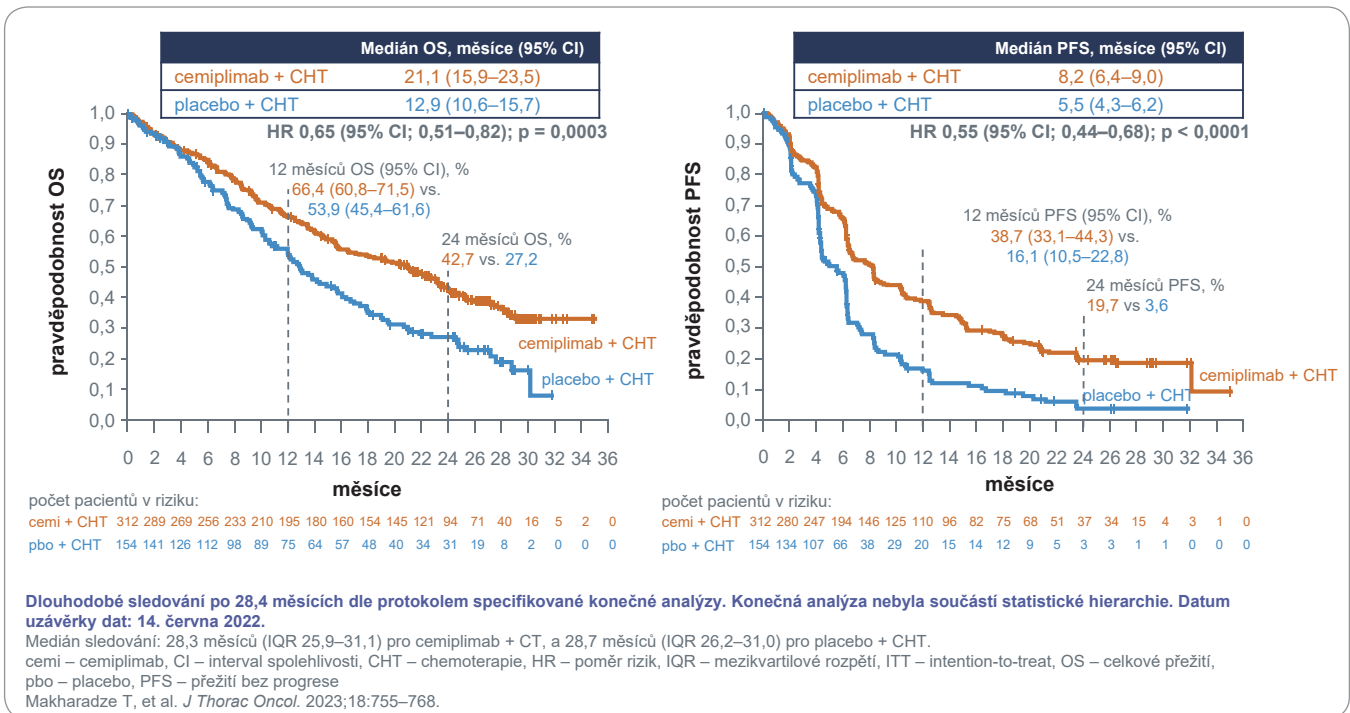
Graf 3. Cemiplimab s přidáním chemoterapie po progresi.

PFS. To podporuje přímou korelaci mezi odpovědí nádoru a hladinou exprese PD-L1 dříve pozorovanou u cemiplimabu. Bezpečnostní profil cemiplimabu po 5 letech sledování byl v souladu se zprávou v předchozí analýze. Pokračování v léčbě cemiplimabem po progresi s přidáním chemoterapie prokazuje významné klinické přínosy (ORR, PFS a OS) a poskytuje potenciální novou možnost

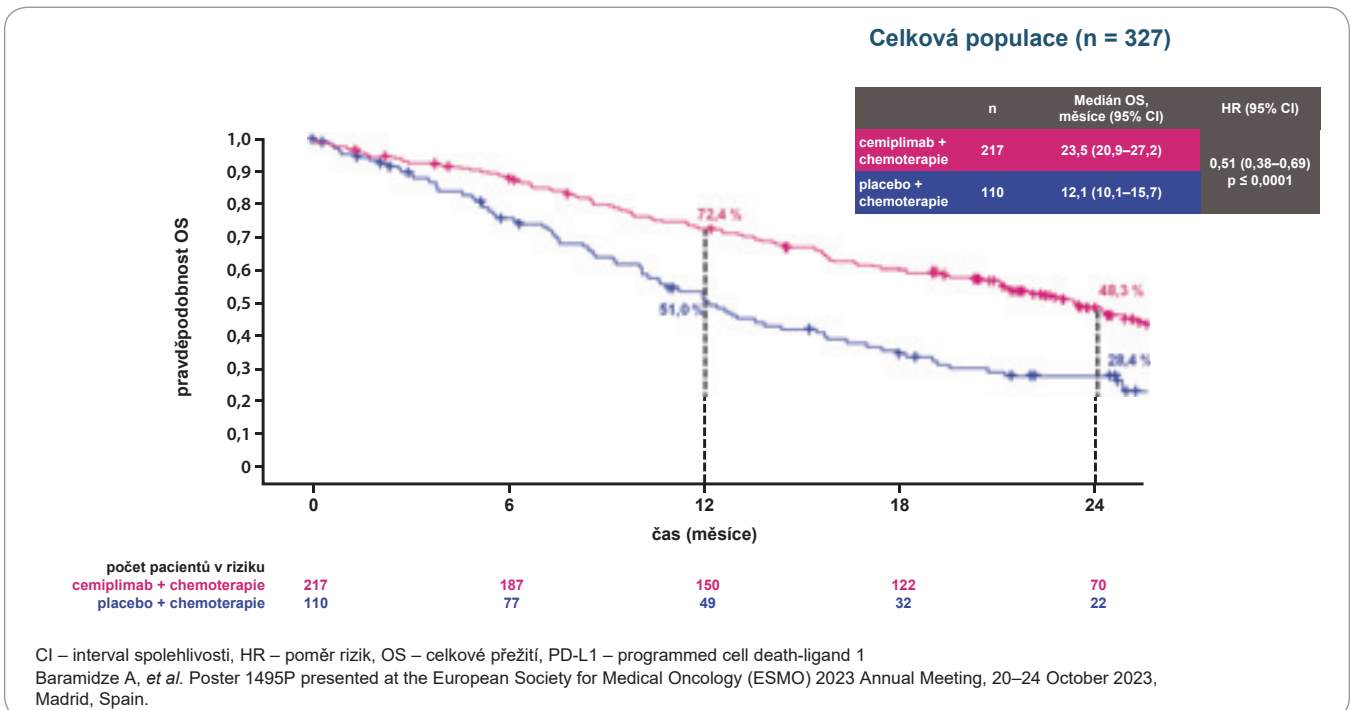
léčby pro pacienty, kteří progredovali na monoterapii cemiplimabem v první linii pro pokročilý metastatický NSCLC s expresí PD-L1 ≥ 50 %.

Publikovány byly rovněž aktualizované výsledky po 2 letech sledování části 2 studie EMPOWER-Lung 3, tj. dvojité zašlepené, placebem kontrolované studie fáze III zkoumající cemiplimab plus chemoterapii vs. placebo plus chemoterapii u pacientů s pokročilým NSCLC bez

aberrací EGFR, ALK nebo ROS1, se skvamózní nebo neskvamózní histologií, bez ohledu na úroveň exprese PD-L1 [4]. Při primární analýze po 16,4 měsíce sledování cemiplimab plus chemoterapie zlepšily medián OS oproti samotné chemoterapii (21,9 vs. 13,0 měsíce, poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,71, 95% interval spolehlivosti (confidence interval –



Graf 4. Intention-to-treat populace – 2leté sledování (n = 466) – celkové přežití a přežití bez progresce.



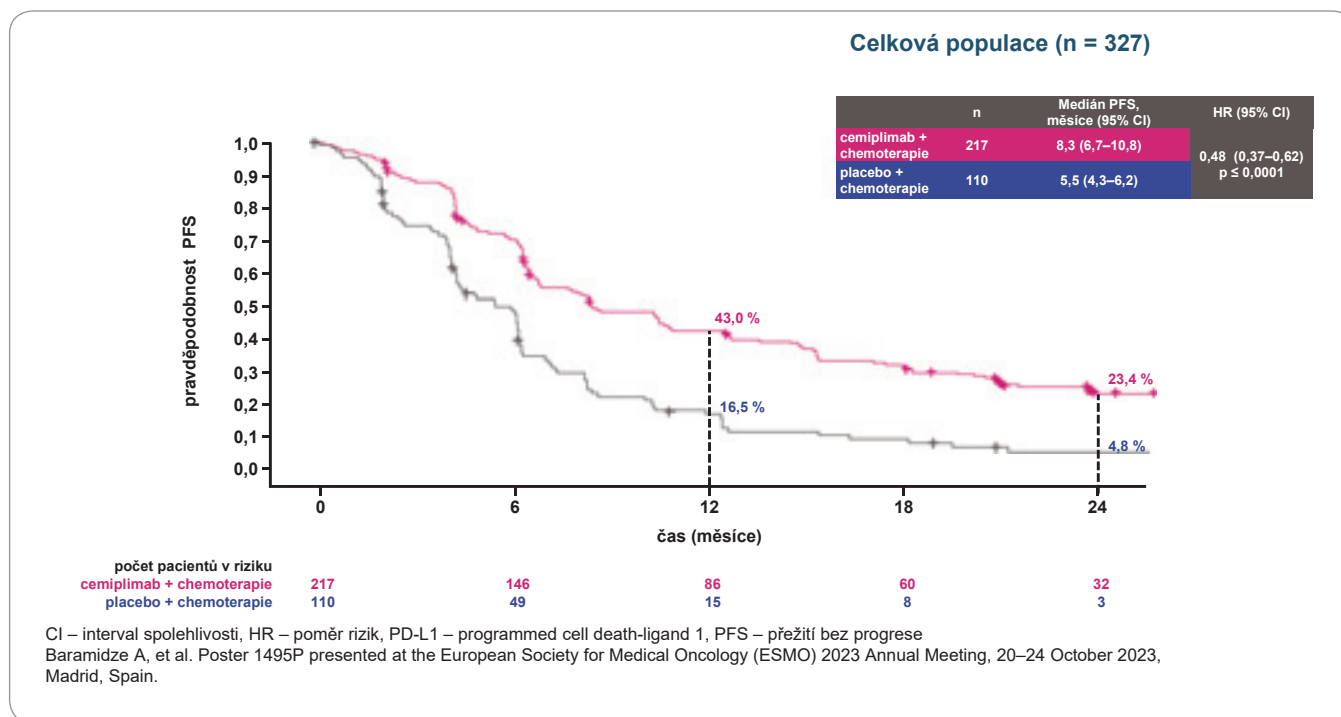
Graf 5. Signifikantní zlepšení v OS – PD-L1 ≥ 1 % populace.

CI) 0,53–0,93; p = 0,014). Publikovány byly protokolem specifikované konečné výsledky OS a 2letého sledování.

Pacienti (n = 466) byli randomizováni v poměru 2 : 1 k histologicky specifické platinové dubletové chemote-

rii, s 350 mg cemiplimabu (n = 312) nebo placebem (n = 154) každé 3 týdny po dobu až 108 týdnů. Primární koncový bod byl OS; sekundární koncové body zahrnovaly PFS a ORR. Po 28,4 měsíce mediánu sledování byl medián OS

21,1 měsíce (95% CI 15,9–23,5) pro cemiplimab plus chemoterapie vs. 12,9 měsíce (95% CI 10,6–15,7) pro samotnou chemoterapii (HR 0,65; 95% CI 0,51–0,82; p = 0,0003) (graf 4). Medián PFS byl 8,2 měsíce (95% CI 6,4–9,0) vs. 5,5 mě-



Graf 6. Signifikanční zlepšení v PFS – PD-L1 ≥1% populace.

síce (95% CI 4,3–6,2); HR 0,55; 95% CI 0,44–0,68; $p < 0,0001$ (graf 5) a ORR byla 43,6 vs. 22,1 %. Bezpečnost byla obecně v souladu s dříve hlášenými daty. Výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčbou stupně 3 nebo vyššího byl 48,7 % u cemiplimabu plus chemoterapie a 32,7 % pouze s chemoterapií. Při protokolem specifikované konečné analýze OS s 28,4 měsíce sledování pokračoval přínos cemiplimabu plus chemoterapie oproti chemoterapii samotné u pacientů s pokročilým skvamózním nebo neskvamózním NSCLC, napříč všemi úrovněmi exprese PD-L1.

Analýza podskupin studie EMPOWER-Lung 3 část 2 byla zaměřena na podskupinu pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % [5]. Z 327 pacientů s PD-L1 ≥ 1 % (celkem 466 pacientů ve studii) dostalo 217 cemiplimab plus chemoterapii a 110 dostalo pouze chemoterapii. Po střední době sledování 28,0 měsíce byl medián OS pro cemiplimab plus chemoterapii 23,5 měsíce (95% CI 20,9–27,2) vs. 12,1 měsíce (95 % CI 10,1–15,7) pro samotnou chemoterapii (HR 0,51; 95 % CI 0,38–0,69; $p < 0,0001$); medián PFS byl 8,3 měsíce (95 % CI 6,7–10,8) vs. 5,5 měsíce (95 % CI 4,3–6,2); HR 0,48; 95 % CI 0,37–0,62; $p < 0,0001$ (graf 6) a ORR byla

47,9 vs. 22,7 %. Výsledky favorizovaly cemiplimab plus chemoterapii před samotnou chemoterapií. Lepší účinnost oproti samotné chemoterapii byla pozorována jak u skvamózní, tak u neskvamózní histologie. Bezpečnost byla v souladu s předchozími zprávami.

Zkušenosti z našeho pracoviště

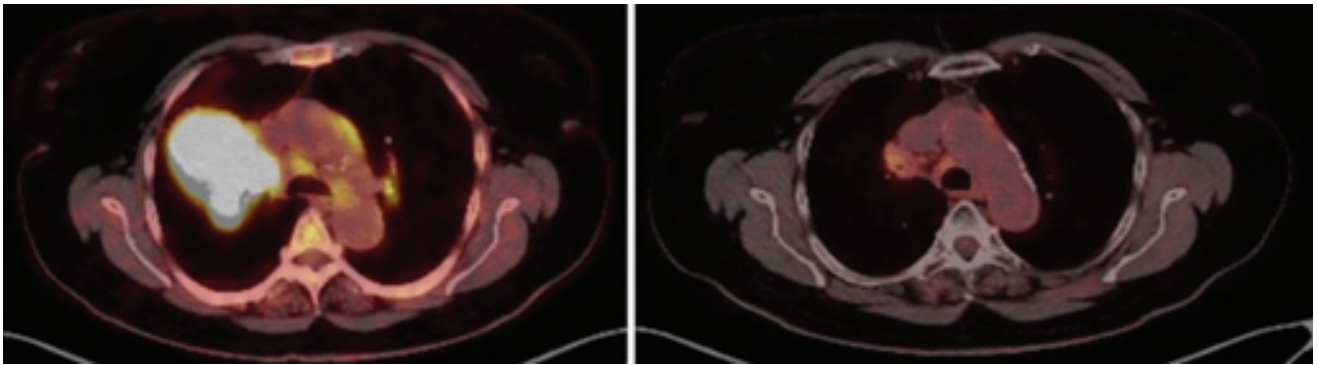
Na našem pracovišti máme zkušenosti s léčbou cemiplimabem v monoterapii u čtyř pacientů, u kterých byla úhrada této léčby schválena s odkazem na ustanovení §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jednalo se o pacienty s lokálně pokročilým NSCLC, který z hlediska velikosti a uložení nádoru nebyl vhodný pro léčbu konkomitantní chemoradioterapií a který se vyznačoval vysokou expresí PD-L1. U prvních tří pacientů byla exprese PD-L1 100 %.

První byla 69letá pacientka s diagnózou bronchogenního karcinomu pravého horního laloku, histologicky NSCLC blíže nespecifikovaný (NOS) cT4 N3M0, stadium IIIC (PET pozitivní mediastinální a oboustranné hilové uzliny), EGFR, ALK a ROS1 negativní, PD-L1 pozitivita ve 100 % nádorových buněk, next generation sequencing (NGS) negativní, absolvovala pět cyklů léčby cemiplimabem.

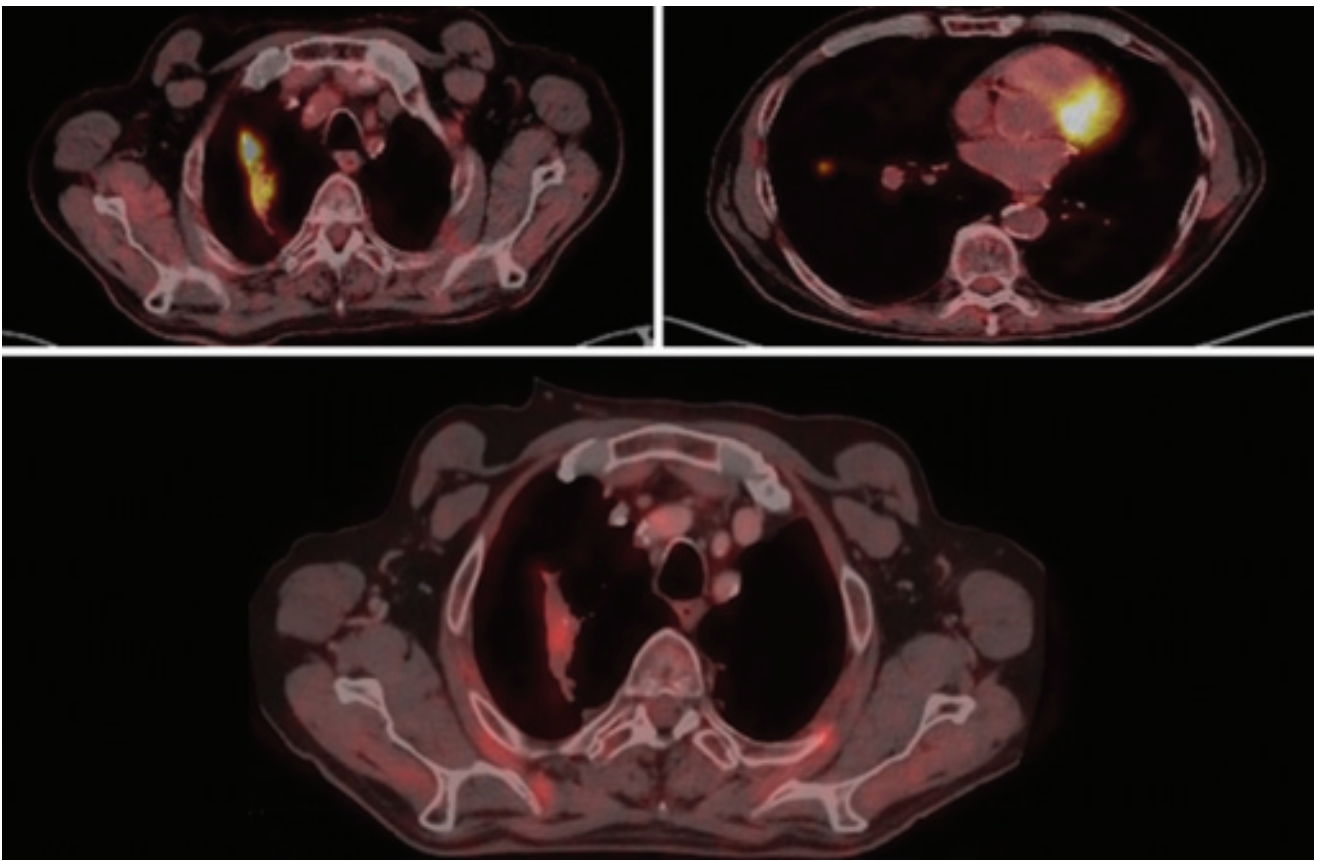
Tato byla ukončena v 9/23 pro pneumonitis stupně 2, která vyžadovala dlouhodobou léčbu kortikosteroidy. Na PET/CT došlo k výrazné parciální regresi nádoru a u pacientky byla indikována radikální radioterapie, kterou ukončila v 5/24. Na kontrolním PET/CT v 11/2024 popsáno stacionární, mírně až středně FDG-avidní plicní ložisko vpravo v horním plicním laloku paramediastinálně, velikosti cca 21 × 31 mm – reziduální tumorózní ložisko po radioterapii, již poradiačně regresivně změněno, ke sledování (obr. 1).

Druhý pacient, kterému bylo v době diagnózy 79 let, absolvoval 11 cyklů léčby cemiplimabem pro bronchogenní dlaždicobuněčný karcinom horního laloku vlevo, PD-L1 pozitivita ve 100 % nádorových buněk, EGFR, ALK, ROS1 negativní, cT3N3M0, stadium IIIC, které dle multidisciplinárního týmu (MDT) nebylo rovněž možno řešit kurativně radioterapií. Léčbu pacient toleroval dobře, bez nežádoucích účinků, na PET/CT popsáno opakovaně stabilní onemocnění. Po 11. cyklu však doma došlo k náhlému úmrtí.

Třetí pacient byl v době diagnózy 82letý, s bronchogenním adenokarcinomem horního laloku pravé plíce, cT2aN3M0, stadium IIIB, EGFR, ALK, ROS1 negativní, PD-L1 pozitivita ve



Obr. 1. PET/CT při stanovení diagnózy a po léčbě cemiplimabem a radioterapií.



Obr. 2. PET/CT při stanovení diagnózy a parciální regrese při léčbě cemiplimabem.

100 % nádorových buněk, 11/2024 doplněno z původní biopsie NGS, prokázána MET exon 14 skipping mutace. Pacient absolvoval šest cyklů s výraznou parciální regreseí, pro suspektní imunitně podmíněnou neuropatii byla léčba přerušena, následovala radikální radioterapie zbytkového tumoru, následně však na PET/CT popsány nově podkožní metastázy.

Poslední, 76letý pacient s nádorovou duplicitou (stav po neadjuvantní chemoterapii s následnou jednostrannou lobektomií v roce 2019 pro dlaždicobuněčný karcinom, ypT2a ypN0) zahájil léčbu cemiplimabem v 5/2024 pro adenokarcinom horního laloku pravé plic, cT4N0M0, stádium IIIA (primární nádor v pravém horním plicním laloku, dvě metastatická ložiska v horním a dol-

ním plicním laloku vpravo), EGFR, ALK, ROS1 negativní, PD-L1 pozitivita v 65 % nádorových buněk. Dle MDT nález inoperabilní, radikální radioterapie vzhledem k plicním funkcím a rozsahu nádoru nebyla možná, proto indikována imunitoterapie cemiplimabem. Pacient dosud absolvoval devět cyklů bez nežádoucích účinků s parciální regreseí. V léčbě, kterou dobře toleruje, pokračuje (obr. 2).

Závěr

Studie EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3 prokázaly účinnost cemiplimabu v léčbě pokročilého NSCLC a současně řeší klinickou potřebu pacientů s lokálně pokročilým onemocněním, kteří nejsou kandidáty na chirurgickou resekci nebo definitivní chemoradiaci s následnou konsolidací durvalumabem (anti-PD-L1 protilátka), která je doporučována na základě výsledků studie Pacific [6]. Pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním, kteří nejsou indikováni k souběžné chemoradiaci, byla jediným dostupným standardem péče chemote-

rapie na bázi platiny. Výsledky výše uvedených studií tak zaplňují mezeru v dostupných důkazech, které jsou důležité pro klinickou praxi a ukazují novou léčebnou možnost pro tyto pacienty.

Literatura

1. World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>.
2. EMA. LIBTAYO (cemiplimab), souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200520147907/anx_147907_cs.pdf.
3. Kilickap S, Sezer A, Özgüroğlu M et al. Cemiplimab monotherapy for first line advanced NSCLC patients with

PD-L1 expression $\geq 50\%$: 5-y outcomes of EMPOWER-Lung 1. [online]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(24\)00938-9/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(24)00938-9/abstract).

4. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced NSCLC: 2-year follow-up from the phase 3 EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. [online]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(23\)00185-5/full-text](https://www.jto.org/article/S1556-0864(23)00185-5/full-text).

5. Baramidze A, Makharadze T, Gogishvili M et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 1\%$: a subgroup analysis from the EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. [online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500224003556>.

6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.

Kvalita života nemocných s karcinomem plic v průběhu moderní onkologické léčby – multicentrická prospektivní data

The lung cancer patient quality of life during the first line of treatment – multicenter prospective data

Bratová M.¹, Jakubíková L.^{2,3}, Kultán J.⁴, Svatoň M.⁵, Svoboda M.⁶, Brat K.^{1,3}

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

² Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

³ Centrum pneumologie a intervenční bronchologie, MOÚ Brno

⁴ Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

⁵ Klinika pneumologie a ftizeologie LF v Plzni UK a FN Plzeň

⁶ Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., Brno

Souhrn

Východiska: Navzdory rozvoji protinádorové léčby karcinomu v posledních dekáдах je kvalita života (quality of life – QoL) těchto pacientů špatná. Cílem této práce bylo zmapovat QoL nemocných s nádory plic v průběhu 1. linie moderní protinádorové terapie v ČR. **Materiál a metody:** Jedná se o prospektivní multicentrickou práci realizovanou na třech pneumoonkologických pracovištích ve Fakultních nemocnicích Brno, Olomouc a Plzeň. V období od dubna do srpna 2023 byli dotazováni nemocní s nádory plic začínající 1. linií protinádorové terapie o vyplnění dotazníku QoL EQRTC QoL-C30 v době 0, 6 a 12 týdnů. **Výsledky:** Soubor sestává z 50 pacientů, 60 % mužů, průměrný věk 66,9 roku, 76 % kuřáků, 22 % stadia III, 78 % stadia IV, 84 % nemalobuněčný karcinom plic, 16 % malobuněčný karcinom plic. Celkem 50 % nemocných bylo léčeno chemo/imunoterapií, 20 % imunoterapií, 24 % chemoterapií +/- radioterapií, 6 % tyrozinkinázovými inhibitory. Bylo patrné zlepšení QoL ve smyslu dušnosti, slabosti, deprese a strachu v průběhu léčby. V podskupině léčené chemo/imunoterapií bylo zaznamenáno také zlepšení celkové QoL. Pacienti dosahující kompletní či partiální odpovědi prokazovali zlepšení některých aspektů QoL. Z laboratorních parametrů byla s QoL spjata hladina albuminu. **Závěr:** QoL pacientů s nádory plic léčených 1. linií protinádorové terapie v české reálné praxi je uspokojivá.

Klíčová slova

nádory plic – kvalita života – onkologická léčba

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Monika Bratová, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: monisatankova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 3. 3. 2025

Přijato/Accepted: 19. 3. 2025

doi: 10.48095/ccko202597

Summary

Introduction: Despite of a progress in anticancer treatment in the last decades, quality of life (QoL) of these patients is still very poor. The aim of this study was to monitor QoL during the first line of modern era treatment in lung cancer patients in Czechia. **Material and methods:** It is a prospective multicenter study realized at three pneumo-oncology departments of University Hospitals in Brno, Olomouc and Pilsen. In the period of time from April to August 2023 we asked patients with non-small cell lung cancer starting the first line of anticancer treatment to fill the questionnaire of QoL "EQRTC QoL-C30" in the time 0 and 6 and 12 weeks. **Results:** We studied data from 50 patients, 60% men, the average age 66,9 years, 76% smokers, 22% in stage III, 78% in stage IV, 84% non-small cell lung cancer, 16% small cell lung cancer. A total of 50% patients were treated with chemoimmunotherapy, 20% by immunotherapy, 24% by chemotherapy +/- irradiation, and 6% by tyrosine kinase inhibitors. There was a significant improvement of QoL in the mean of dyspnoea, weakness, depression and fear during the treatment. In the subgroup analysis, patients treated with chemo/immunotherapy reached an improvement in total QoL. Subjects with complete/partial response to treatment reached improvement in some aspects of QoL. Out of laboratory parameters, albumin levels were associated with QoL. **Conclusion:** QoL of patients with lung cancer treated with first-line anticancer treatment in the Czech real-life practice is acceptable.

Key words

lung cancer – quality of life – oncological treatment

Úvod

Kvalitu života (quality of life – QoL) definujeme jako subjektivní vnímání vlastní životní situace ve vztahu ke kultuře a systému hodnot, ve kterých daný člověk žije, v kontextu ke svým cílům, očekáváním a obavám [1]. V moderní onkologii se jedná o velmi často zmiňovaný problém především v kontextu účinné protinádorové léčby a prodlužování života nemocných. Jakožto jedna z nejvíce smrtících nádorových diagnóz [2] je karcinom plic spjat s nízkou QoL [3]. Vzhledem k vysokému podílu lokálně pokročilých a metastatických případů (okolo 65 %) [4] a faktu, že plíce jsou jedním z životně důležitých orgánů, zažívají nemocní s karcinodem plic celou řadu limitujících symptomů. Mezi nejčastější patří dušnost, bolest, kašel, hemoptýza, váhový úbytek, slabost či jiné projevy. Přesto se zdá, že podpůrná a psychologická péče není pacientům s nádory plic poskytována tak často, jako je tomu u jiných diagnóz [5]. Vysvětlením může být mimo jiné historicky ne příliš dlouhé přežívání těchto nemocných [6]. Recentně se však karcinom plic u části pacientů stává doslova chronickou nemocí [7]. Některé léčebné přípravky, především cílená léčba, ale i imunoterapie a její kombinace přinášejí dlouhodobé přežití a s ním i nově přichází výzvy [8–10].

Ačkoliv je QoL u pacientů s karcinodem plic monitorována ve většině klinických studií, je často sledována pouze ve vztahu k léčebnému preparátu nebo režimu [11–14]. Chybí komplexní představa napříč podtypy karcinomu plic či

pro různé léčebné přístupy, stejně jako data z reálné praxe. Dle dostupných prací patří mezi rizikové faktory spojené s nízkou QoL u nemocných s nemalobuněčným karcinodem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) hlavně nižší věk, ženské pohlaví, aktivní kouření cigaret, pokročilé stadium nemoci, operační nebo chemoterapeutická léčba a horší performance status (PS) [15]. U dlouhodobě přežívajících nemocných s nádory plic byl v době diagnózy s lepší QoL asociován vyšší věk, lepší PS, fyzická aktivita, histologická diagnóza adenokarcinomu a předpokládaná léčba chemoterapií [16]. V rámci následného sledování těchto nemocných pak byla QoL asociována s vyšším body mass indexem (BMI) a lepším PS [16].

Cílem naší práce bylo zmapování QoL pacientů s karcinodem plic v průběhu 1. linie protinádorové léčby v českých podmínkách reálné klinické praxe.

Metodika

Soubor a sběr dat

Jednalo se prospektivní studii zaměřenou na pacienty s nově diagnostikovaným karcinodem plic klinických stadií IIIA–IV, kteří zahájili 1. linii onkologické léčby v období od dubna do srpna 2023. Sběr dat probíhal na třech pneumoonkologických pracovištích, a sice na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno, Klinice plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc a Klinice pneumologie a ftizeologie FN Plzeň. Kromě demografických dat (pohlaví, věk, kuřácký status), informací o nemoci (histo-

logie, klinické stadium), léčbě (modalita, léčebná odpověď) a vybraných laboratorních hodnot (leukocyty, neutrofil, hemoglobin, C-reaktivní protein (CRP), albumin, laktátdehydrogenáza), byla v době zahájení léčby a poté v 6. a 12. týdnu evaluována QoL každého pacienta. To bylo realizováno pomocí standardizovaného dotazníku EQRTC QoL-C30, který pacient obdržel osobně nebo poštou v daném časovém období (příloha 1). Follow-up nemocných trval až do prosince 2023.

Statistické metody

Kategoriální data byla popsána pomocí počtu a procent. Kvantitativní data byla popsána průměrem, směrodatnou odchylkou (standard deviation – SD), mediánem (rozsahem hodnot). Změna po 6 (resp. 12) týdnech byla vyjádřena pomocí průměru a testována neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem. Všechny hypotézy byly testovány na 5% hladině významnosti. Celá analýza byla provedena v softwaru R.

Etika

Projekt byl schválen multicentrickou Etickou komisí FN Brno dne 8. 3. 2023, jednacím číslem 01-080323/EK.

Výsledky

Soubor sestává z 50 nemocných, 30 mužů (60 %), průměrného věku 66,9 roku, 76 % kuřáků nebo bývalých kuřáků. Rozložení klinických stadií zahrnovalo IIIA v 8 %, IIIB ve 14 %, IVa v 32 % a IVb v 46 %. Co se histologie týče, bylo

zastoupeno 30 adenokarcinomů (60 %), 10 skvamózních karcinomů (20 %), 2 NSCLC NOS (4 %) a 8 malobuněčných karcinomů (small cell lung cancer – SCLC) (16 %). Čtyřicet procent nemocných bylo léčeno chemoterapií s pembrolizumabem, 10 % duální imunoterapií s dvěma cykly chemoterapie, 20 % samotnou imunoterapií, 16 % chemoterapií, 8 % chemo/radioterapií, 4 % tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) a 2 % inhibitory kináz anaplastického lymfomu (anaplastic lymphoma kinase – ALK). Z léčebných odpovědí bylo dosaženo kompletní regrese ve dvou případech (complete response – CR, 4 %), parciální regrese v 19 případech (partial response – PR, 38 %), stabilizace nemoci v 8 případech (stable disease – SD, 16 %), zatímco progresse nemoci byla pozorována u 5 pacientů (progression of disease – PD, 10 %). U 16 pacientů byla odpověď nezhodnocena nebo neznáma (32 %) (tab. 1). Průměrné hodnoty leukocytů, neutrofilů, hemoglobinu, CRP, albuminu a laktátdehydrogenázy v době diagnózy jsou uvedeny v tab. 2.

U nemocných v našem souboru byla nejvíce ovlivněna jejich výkonnost. Nejhorších výsledků dosahovali při vykonávání namáhavějších činností (průměrná hodnota 2,36 na škále od 1 do 4) a dlouhé procházky (2,36). Pacienti měli také vyšší potřebu odpočinku (2,34) („trochu–dost“). Dále byli zásadně ovlivněni ve vykonávání volnočasových aktivit (2,16) a trpěli obavami (2,16) („trochu–dost“). Potíže jako bolest a dušnost byly ohodnoceny na průměrnou hodnotu skóre 2,08 („trochu“). Minimální obtíže zažívali pacienti stran nutnosti pomoci (1,32), zvracení (1,16) a potíží se soustředěním (1,45) („vůbec ne–trochu“). Finanční obtíže v důsledky onkologické nemoci nebyly příliš časté (1,5) („vůbec ne–trochu“). Celkové zdraví ohodnotili pacienti v úvodu léčby na 3,96 (na škále od 1 do 7, z nichž 7 je vynikající) a kvalitu života na 4,1 (tab. 3).

V prvních 6 týdnech nebyla zaznamenána zásadní změna v QoL nemocných, významně bylo ovlivněno pouze depresivní ladění nemocných. V delším časovém horizontu pak bylo zaznamenáno zlepšení v pěti aspektech kvality života, a sice pacienti trpěli menší mírou

Příloha 1. Dotazník kvality života EQRTC QoL-C30.

1. Máte nějaké potíže při vykonávání namáhavějších činností jako je nošení těžké nákupní tašky nebo kufru?
2. Míváte potíže při dlouhé procházce?
3. Míváte potíže při krátké procházce venku?
4. Musíte setrvat na lůžku nebo v křesle během dne?
5. Potřebujete pomoc při jídle, oblékání, mytí nebo při používání záchodu?
6. Byl/a jste omezen/a ve své práci nebo při výkonu jiných každodenních činností?
7. Byl/a jste omezen/a v provádění svých koníčků nebo jiných činností ve volném čase?
8. Nedostávalo se Vám dechu?
9. Měl/a jste bolesti?
10. Potřeboval/a jste si odpočinout?
11. Měl/a jste potíže se spaním?
12. Cítil/a jste se slabý/á?
13. Chyběla Vám chuť k jídlu?
14. Měl/a jste žaludeční potíže?
15. Zvracel/a jste?
16. Měl/a jste zácpu?
17. Měl/a jste průjem?
18. Byl/a jste unaven/á?
19. Narušovala bolest Vaše každodenní aktivity?
20. Měl/a jste obtíže soustředit se na takové věci, jako je čtení novin nebo sledování televize?
21. Cítil/a jste napětí?
22. Cítil/a jste obavy?
23. Cítil/a jste se podrážděný/á?
24. Cítil/a jste se deprimovaný/á?
25. Měl/a jste potíže zapamatovat si věci?
26. Zasahovala Vaše fyzická kondice nebo léčba do Vašeho rodinného života?
27. Zasahovala Vaše fyzická kondice nebo léčba do Vaší společenské aktivity?
28. Způsobila Vám Vaše fyzická kondice nebo léčba finanční obtíže?
29. Jak byste ohodnotil/a svoje celkové zdraví v průběhu minulého týdne?
30. Jak byste ohodnotil/a svoji celkovou kvalitu života v průběhu minulého týdne?

dušnosti a bolesti, byli méně unaveni, méně deprimováni a cítili menší obavy (tab. 3). Vnímání celkového zdraví a celkové kvality života zůstalo u nemocných po celou dobu léčby bez významných změn (tab. 3).

Při podrobnější analýze QoL v souvislosti s pohlavím, kuřáckým statusem a stadiem nemoci byly zjištěny následující trendy. Muži v průběhu léčby zazna-

menali významnější zlepšení své soběstačnosti (změna v 6. týdnu; $p = 0,044$), měli menší slabost a obavy (změna ve 12. týdnu; $p = 0,042$) v porovnání s ženami. Nekuřáci zažívali v úvodu léčby větší dušnost ($p = 0,048$), zato se ale následně zlepšila oproti kuřákům (změna ve 12. týdnech $p = 0,018$); kuřáci měli větší gastrointestinální obtíže v úvodu léčby (zvracení: změna ve 12. týdnu;

Tab. 1. Charakteristika souboru.

n = 50			
Pohlaví, n (%)		Histologie, n (%)	
muž	30 (60 %)	adenokarcinom	30 (60 %)
žena	20 (40 %)	skvamózní karcinom	10 (20 %)
Věk		SCLC	8 (16 %)
medián (SD)	66,9 (9,3)	NSCLC NOS	2 (4 %)
medián (min–max)	70 (43–85)		
PS, n (%)		Léčba, n (%)	
0	6 (12 %)	CHT/pembro	20 (40 %)
1	39 (78 %)	IO	10 (20 %)
2	5 (10 %)	CHT	8 (16 %)
Kouření, n (%)		Ipi/nivo/CHT	5 (10 %)
kuřák	20 (40 %)	CHT/RT	4 (8 %)
exkuřák	18 (36 %)	TKI	2 (4 %)
nekuřák	11 (22 %)	ALKi	1 (2 %)
neznámo	1 (2 %)		
Stadium, n (%)		Efekt, n (%)	
IIIA	4 (8 %)	kompletní regrese	2 (4 %)
IIIB	7 (14 %)	parciální regrese	19 (38 %)
IVA	16 (32 %)	stabilizace nemoci	8 (16 %)
IVB	23 (46 %)	progrese nemoci	5 (10 %)
		nehodnoceno	16 (32 %)

ALKi – ALK inhibitory, CHT – chemoterapie, CHT/pembro – chemo/imunoterapie s pembrolizumabem, CHT/RT – chemo/radioterapie, IO – imunoterapie, Ipi/nivo/CHT – duální imunoterapie (ipilumumab + nivolumab) s dvěma cykly chemoterapie, NOS – blíže nespecifikovaný, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, SCLC – malobuněčný karcinom plic, SD – směrodatná odchylka, TKI – tyrozinkinázové inhibitory

Tab. 2. Laboratorní parametry v době diagnózy.

n = 50	
Leukocyty	
průměr (SD)	8,1 (6,9)
medián (min–max)	8 (1–42)
Neutrofily	
průměr (SD)	7,7 (4,1)
medián (min–max)	7 (3–29)
neznámo	2
CRP	
průměr (SD)	42,3 (40,2)
medián (min–max)	28 (1–150)
Hemoglobin	
průměr (SD)	129,1 (13,7)
medián (min–max)	130 (97–160)
Albumin	
průměr (SD)	40,6 (4,5)
medián (min–max)	42 (30–48)
neznámo	1
Laktát dehydrogenáza	
průměr (SD)	4,7 (3,1)
medián (min–max)	4 (0–17)
neznámo	16

CRP – C-reaktivní protein, SD – směrodatná odchylka

Tab. 3. Kvalita života v 1., 6. a 12. týdnu onkologické léčby.

	Týden 1 n = 50	Týden 6 n = 39	Změna	p	Týden 12 n = 37	Změna	p
Otázka 1 průměr (SD)	2,36 (1,01)	2,18 (0,97)	–0,05 (0,83)	0,704	2,22 (0,82)	0,05 (0,97)	0,8
Otázka 2 průměr (SD)	2,36 (1,12)	2,31 (0,95)	0,05 (0,92)	0,75	2,14 (0,92)	–0,11 (0,91)	0,498
Otázka 3 průměr (SD)	1,82 (1,00)	1,51 (0,82)	–0,15 (0,74)	0,223	1,41 (0,69)	–0,19 (0,81)	0,178
Otázka 4 průměr (SD)	1,86 (1,03)	1,72 (0,76)	0,05 (0,76)	0,674	1,76 (0,72)	–0,03 (0,93)	0,743
Otázka 5 průměr (SD)	1,32 (0,65)	1,23 (0,54)	–0,08 (0,53)	0,407	1,14 (0,35)	–0,11 (0,46)	0,203
Otázka 6 průměr (SD)	2,08 (1,10)	2,05 (1,00)	0,00 (0,95)	0,888	2,00 (0,78)	–0,05 (1,08)	0,842
Otázka 7 průměr (SD)	2,18 (1,10)	2,18 (1,07)	0,08 (1,01)	0,702	2,14 (0,95)	0,05 (1,05)	0,829

SD – směrodatná odchylka

Tab. 3 – pokračování. Kvalita života v 1., 6. a 12. týdnu onkologické léčby.

	Týden 1 n = 50	Týden 6 n = 39	Změna	p	Týden 12 n = 37	Změna	p
Otázka 8 průměr (SD)	2,08 (0,92)	1,79 (0,80)	−0,15 (0,81)	0,243	1,73 (0,69)	−0,30 (0,70)	0,017
Otázka 9 průměr (SD)	2,06 (0,96)	1,85 (0,93)	−0,18 (1,07)	0,276	1,62 (0,79)	−0,41 (1,09)	0,022
Otázka 10 průměr (SD)	2,34 (0,94)	2,26 (0,88)	0,10 (0,88)	0,526	2,19 (0,81)	0,00 (1,03)	0,961
Otázka 11 průměr (SD)	1,9 (0,95)	1,97 (1,01)	0,18 (0,76)	0,162	1,89 (0,91)	0,14 (0,89)	0,419
Otázka 12 průměr (SD)	2,02 (0,91)	2,15 (1,01)	0,23 (0,90)	0,1	1,97 (0,91)	−0,06 (1,01)	0,653
Otázka 13 průměr (SD)	2,02 (1,00)	1,92 (1,01)	−0,03 (1,04)	0,727	1,68 (0,94)	−0,27 (1,12)	0,132
Otázka 14 průměr (SD)	1,58 (0,70)	1,55 (0,68)	0,05 (1,01)	0,769	1,36 (0,64)	−0,06 (1,12)	0,582
Otázka 15 průměr (SD)	1,16 (0,47)	1,31 (0,77)	0,10 (0,75)	0,472	1,11 (0,31)	−0,06 (0,60)	0,582
Otázka 16 průměr (SD)	1,60 (0,47)	1,56 (0,86)	0,00 (1,08)	0,972	1,24 (0,55)	−0,27 (0,90)	0,095
Otázka 17 průměr (SD)	1,22 (0,56)	1,18 (0,45)	0,00 (0,76)	0,687	1,00 (0,00)	−0,16 (0,55)	0,089
Otázka 18 průměr (SD)	2,06 (0,85)	2,15 (0,96)	0,13 (0,98)	0,438	2,14 (0,82)	0,11 (0,91)	0,503
Otázka 19 průměr (SD)	2,00 (1,05)	1,82 (0,97)	−0,05 (1,19)	0,669	1,49 (0,69)	−0,41 (1,12)	0,031
Otázka 20 průměr (SD)	1,45 (0,74)	1,38 (0,75)	−0,03 (0,88)	0,807	1,30 (0,52)	−0,17 (0,88)	0,231
Otázka 21 průměr (SD)	1,71 (0,79)	1,56 (0,85)	−0,21 (0,78)	0,154	1,57 (0,69)	−0,17 (0,88)	0,301
Otázka 22 průměr (SD)	2,16 (0,98)	1,85 (0,78)	−0,23 (0,96)	0,155	1,78 (0,67)	−0,38 (0,89)	0,019
Otázka 23 průměr (SD)	1,80 (0,78)	1,67 (0,84)	−0,13 (0,80)	0,322	1,57 (0,69)	−0,22 (0,79)	0,106
Otázka 24 průměr (SD)	1,72 (0,81)	1,44 (0,68)	−0,26 (0,75)	0,043	1,57 (0,69)	−0,16 (0,90)	0,316
Otázka 25 průměr (SD)	1,40 (0,61)	1,26 (0,55)	−0,08 (0,66)	0,516	1,22 (0,42)	−0,11 (0,52)	0,24
Otázka 26 průměr (SD)	1,98 (1,06)	1,90 (1,02)	0,05 (1,15)	0,774	1,86 (0,92)	−0,05 (1,18)	0,693
Otázka 27 průměr (SD)	2,04 (1,18)	2,13 (1,17)	0,18 (1,05)	0,294	2,05 (1,15)	0,03 (1,01)	1
Otázka 28 průměr (SD)	1,50 (0,84)	1,56 (0,91)	0,05 (0,65)	0,665	1,43 (0,80)	−0,14 (0,67)	0,281
Otázka 29 průměr (SD)	3,96 (1,60)	4,18 (1,76)	0,13 (1,59)	0,595	4,35 (1,57)	0,35 (1,53)	0,218
Otázka 30 průměr (SD)	4,10 (1,68)	4,41 (1,79)	0,08 (1,48)	0,66	4,62 (1,42)	0,41 (2,01)	0,21

SD – směrodatná odchylka

$p = 0,043$, průjem: změna ve 12. týdnech $p = 0,01$), v jejím průběhu však ustoupily. Pacienti ve stadiu nemoci III vs. IV nepociťovali zásadní změny v QoL (p nad hladinou významnosti).

U podskupiny nemocných léčených chemo/imunoterapií, ať už se jednalo o kombinaci s pembrolizumabem, či ipilimumabem + nivolumabem, došlo ke zlepšení ve více aspektech QoL. Konkrétně se jednalo o dušnost (změna ve 12. týdnu; $p = 0,011$), bolest (změna ve 12. týdnu; $p = 0,023$), chuť k jídlu (změna v 6. týdnu; $p = 0,036$), podráždění, obavy (změna ve 12. týdnu; $p = 0,039$, resp. $p = 0,026$). Zlepšila se i jejich celková kvalita života v průběhu léčby (změna ve 12. týdnu; $p = 0,019$), a to na rozdíl od celého souboru nemocných, kde změny zůstaly statisticky nevýznamné. U skupiny léčené imunoterapií samotnou a chemoterapií k těmto změnám nedocházelo. Pacienti, kteří dosáhli CR a PR, zaznamenali zlepšení hned v několika kategoriích QoL, a to dušnosti (změna v 6. týdnu; $p = 0,040$), bolestech (změna v 12. týdnu; $p = 0,018$), obavách (změna v 12. týdnu; $p = 0,021$), podráždění a depresích (změna v 6. týdnu; $p = 0,015$, resp. $p = 0,031$), zatímco u nemocných s SD a PD nebyl žádný statisticky významný trend zaznamenán. Jediný z testovaných laboratorních parametrů, který měl vliv na QoL, byla hladina albuminu. Ta úzce souvisela s obtížemi při krátké procházce, s omezením v každodenních činnostech, potřebě odpočinku, spánku a soustředění, finanční zátěží a s pocitem celkového zdraví.

Diskuze

Lze deklarovat, že QoL pacientů s karcinomem plic vybíraných k 1. linii onkologické léčby v reálné praxi v ČR je poměrně dobrá. Vliv na to má především skutečnost, že je podání moderní onkologické léčby vázané na dobrý klinický stav pacienta (PS 0–1). Je tedy velmi důležité dbát na pravdivé hodnocení PS nemocného. To je společně s mírou metastatického postižení jedním z hlavních klinických prognostických markerů [17]. Dle výsledků našich analýz byly dominantními obtížemi snížená výkonnost, dušnost a bolest. Je zjevné, že konkrétně dušnost a bolest může být během pro-

tinádorové léčby pozitivně ovlivněna, ať už v důsledku regrese nádorového postižení, nebo kvalitního managementu příznaků. Právě zmírnění dyspnoe mělo významný dopad na QoL pacientů s nádory plic [18]. Zajímavým fenoménem byla výrazněji pociťovaná dušnost u pacientů-nekuřáků, která během léčby ustupovala, ve srovnání se skupinou kuřáků. Můžeme spekulovat, že dušnost u nekuřáků je zřejmě způsobená onkologickou nemocí samotnou, zatímco u kuřáků hrají roli současné plicní komorbiditity jako chronická obstrukční plicní nemoc či plicní fibróza, které nemocný „lépe toleruje“ a zároveň „hůře ovlivňuje“. Vzhledem k těmto skutečnostem je zjevná vysoká potřeba inkorporace časné paliativní péče do aktivní léčby u pacientů s diagnózou karcinomu plic. Ta by měla být zapojena již v průběhu aktivní onkologické léčby, nikoliv až na jejím závěru. Podle některých prací může časné zapojení léčby zaměřené na symptomy vést dokonce k prodloužení přežívání nemocných s karcinomem plic [19].

Ke zmírnění symptomů pomáhá i psychologická péče. U pacientů s nádory plic není intervence psychologa běžnou součástí léčby. Je to dáno především časovými a kapacitními možnostmi nemocných a klinických psychologů v podmínkách českého zdravotnictví. Mnohdy je u pacientů s nádory plic v popředí zájmu ovlivnění jejich fyzických obtíží a psychologická péče je odsouvána na okraj zájmu. Z našeho výzkumu je však patné, že i přes tyto nedostatky dochází v průběhu léčby k poklesu míry deprese a obav, a to dokonce již po 6 týdnech léčby.

V praxi vnímáme, že kromě samotného pacienta a rozsahu/formy nemoci vstupuje do rovnice QoL zejména zvolená protinádorová léčba. Při srovnání jednotlivých léčebných režimů v tomto ohledu v roce 2025 jednoznačně vyniká chemo/imunoterapie s pembrolizumabem. To potvrdila i samotná studie KEYNOTE-189, kde byl pozorován pozitivní vliv na QoL přidáním pembrolizumabu k chemoterapii do 1. linie léčby metastatického NSCLC [12]. V našem souboru došlo u nemocných léčených chemo/imunoterapií (kombinace s pem-

bolizumabem, ipilimumabem + nivolumabem) k významným změnám hned v několika modalitách QoL. Bylo také zaznamenáno zlepšení celkové kvality života, což jsme nepozorovali v rámci celého souboru, ani u jiné podskupiny nemocných. Dle recentních dat porovnávajících kombinaci chemoterapie s pembrolizumabem oproti režimu s ipilimumabem + nivolumabem dosahovali nemocní léčení kombinací s pembrolizumabem lepší QoL [20]. Dalším ukazatelem úzce korelujícím s QoL je míra léčebné odpovědi. V klinické praxi se často jedná o jeden z prvních signálů zlepšení či zhoršení nemoci. Pacienti, kteří v naší kohortě dosáhli CR nebo PR, měli významnější zlepšení QoL oproti těm, kteří při léčbě dosáhli SD nebo PD.

Aktuálním tématem je i problematika biomarkerů ve vztahu k prognóze nemocných s NSCLC. Velmi často jsou zkoumány především laboratorní parametry či jejich indexy, typicky vysoký CRP, elevace D-dimerů, nízký poměr albumin/ALP či deficit vitamínu D, které jsou asociované s horší prognózou [21–24]. Dle práce Fialy et al. byly vysoké hladiny nádorových markerů v průběhu léčby nemocných s NSCLC pemetrexedem asociované s výrazně kratším přežitím [25]. Ze všech sledovaných laboratorních parametrů byl v našem souboru s QoL asociován pouze albumin v séru. Ten jako marker nutričního stavu nemocného přirozeně ovlivňuje výkonnost a únavu pacienta. Některé zánětlivé cytokiny vznikající při nádorovém onemocnění mohou inhibovat syntézu albuminu, stejně tak oxidativní stres může vést k jeho denaturaci [26]. Dle novějších prací je dobrý nutriční stav spojen s delší dobou do progresu u pacientů léčených imunoterapií a personalizovanou léčbou [27,28]. Data týkající se vztahu ke QoL nejsou dostupná.

Další faktor, který má vliv na QoL, je míra fyzické aktivity [29]. U nemocných po plicní resekci pro karcinom plic bylo prokázáno, že pravidelné cvičení zlepšuje nejen jejich fyzickou zdatnost, parametry metabolismu a výživy, ale i QoL [30]. Nemocní s pokročilými stadii nádorů plic jsou často suboptimální skupinou pro pravidelné cvičení a trénink. Nicméně existují některé pokrokové

práce zaměřené na skupinu nemocných s NSCLC léčených cílenou léčbou, stejně tak imunoterapií [29,31].

Důležité je upozornit i na subjektivní rozměr hodnocení QoL. V praxi se často může rozcházet náš pohled na QoL pacienta s jeho subjektivním vnímáním. Zároveň některé kvality nejsme schopni v rámci běžné ambulantní návštěvy dostatečně zachytit. Právě QoL, její podpora a monitorování, skýtá nové výzvy především v oblasti telemedicínských technologií, které nám mohou poskytnout nové příležitosti, jak s nemocným komunikovat. Již nyní existují rozsáhlé práce prokazující pozitivní vliv telemedicíny na QoL pacientů s nádory plic [32]. Greer et al. dokonce dokládají rovnocennost intervence paliativem osobně či přes eHealth aplikaci [33].

Limitace

Hlavní limitací naší práce je malé zastoupení specifických podskupin pacientů s NSCLC, především pacientů s cílenou léčbou (EGFR- a ALK-pozitivních) a také nemocných se SCLC. Nemocní s cílitelnými mutacemi stejně jako ti s diagnózou SCLC zažívají v klinické praxi často z povahy své nemoci významné zlepšení klinického stavu, a tím i QoL. U nemocných se SCLC je zlepšení často jen dočasné a jejich iniciálně měřená QoL není všeobecně dobrá. Výskyt těchto histologických typů je ale méně častý, proto je obtížné jich zachytit dostatek v kratším časovém horizontu.

Závěr

Dle dat z reálné praxe je QoL nemocných s nádory plic indikovanými k 1. linii onkologické léčby uspokojivá, přičemž některé moderní léčebné strategie se mohou podílet na jejím zlepšení.

Literatura

1. WHO. WHOQOL: measuring quality of life. 2025 [online]. Available from: <https://www.who.int/tools/whoqol>.
2. IARC. Cancer today 2022. 2025 [online]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=1.
3. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10(1): 19–28. doi: 10.1002/1099-1611(200101/02)10:1<19:aid-pon501>3.0.co;2-6.

4. ÚZIS. Novotvary 2019–2021. 2025 [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
5. Sanders SL, Bantum EO, Owen JE et al. Supportive care needs in patients with lung cancer. *Psychooncology* 2010; 19(5): 480–489. doi: 10.1002/pon.1577.
6. Carlsen K, Jensen AB, Jacobsen E et al. Psychosocial aspects of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47(3): 293–300. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.08.002.
7. Bratova M, Karlinova B, Skrickova J et al. Non-small cell lung cancer as a chronic disease – a prospective study from the Czech TULUNG registry. *In Vivo* 2020; 34(1): 369–379. doi: 10.21873/invivo.11783.
8. Solomon BJ, Liu G, Felip E et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol* 2024; 42(29): 3400–3409. doi: 10.1200/JCO.24.00581.
9. Zhou C, Lu Y, Kim SW et al. Alectinib versus crizotinib in Asian patients with treatment-naïve advanced ALK-positive NSCLC: five-year update from the phase 3 ALE-SIA study. *JTO Clin Res Rep* 2024; 5(9): 100700. doi: 10.1016/j.jtocrr.2024.100700.
10. Landre T, Assié JB, Chouahnia K et al. First-line concomitant EGFR-TKI + chemotherapy versus EGFR-TKI alone for advanced EGFR-mutated NSCLC: a meta-analysis of randomized phase III trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2024; 24(8): 775–780. doi: 10.1080/14737140.2024.2362889.
11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50. *J Clin Oncol* 2021; 39(21): 2339–2349. doi: 10.1200/JCO.21.00174.
12. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 387–397. doi: 10.1016/S1473-0445(19)30801-0.
13. Amari L, Tomasini P, Dantony E et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab in stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutation, ALK rearrangement or ROS1 fusion progressing after targeted therapies (GFPC 06-2018 study). *Lung Cancer* 2024; 193: 107843. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107843.
14. Raez LE, Kang H, Ohe Y et al. Patient-reported outcomes with selpercatinib treatment in patients with RET-driven cancers in the phase I/II LIBRETTO-001 trial. *ESMO Open* 2024; 9(5): 103444. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103444.
15. Morrison EJ, Novotny PJ, Sloan JA et al. Emotional problems, quality of life, and symptom burden in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(5): 497–503. doi: 10.1016/j.clcc.2017.02.008.
16. Brett BC, Zhao J, Li F et al. Trends and predictors of quality of life in lung cancer survivors. *Lung Cancer* 2024; 191: 107793. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107793.
17. Urata A. Prognostic factors in unresectable lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988; 15(7): 2035–2042.
18. Lucas-Ruano D, Sanchez-Gomez C, Rihuete-Galve MI et al. Descriptive study on the relationship between dyspnea, physical performance, and functionality in oncology patients. *Healthcare* 2024; 12(16): 1675. doi: 10.3390/healthcare12161675.
19. Liu J, Cheng W, Du J et al. Early palliative care in advanced non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hosp Palliat Care* 2024; 10499091241300530. doi: 10.1177/10499091241300530.

20. Shiraishi Y, Nomura S, Sugawara S et al. Comparison of platinum combination chemotherapy plus pembrolizumab versus platinum combination chemotherapy plus nivolumab-ipilimumab for treatment-naïve advanced non-small-cell lung cancer in Japan (JCOG2007): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2024; 12(11): 877–887. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00185-1.
21. Berardi R, Santoni M, Rinaldi S et al. Pre-treatment systemic immune-inflammation represents a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 2019; 7(20): 572. doi: 10.21037/atm.2019.09.18.
22. Liu Q, He J, Ning R et al. Pretreatment plasma d-dimer levels as an independent prognostic factor for overall survival among patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Int Med Res* 2020; 48(10): 300060520962661. doi: 10.1177/0300060520962661.
23. Zhou S, Jiang W, Wang H et al. Predictive value of pretreatment albumin-to-alkaline phosphatase ratio for overall survival for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 2020; 9(17): 6268–6280. doi: 10.1002/cam4.3244.
24. Ma K, Xu W, Wang C et al. Vitamin D deficiency is associated with a poor prognosis in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based first-line chemotherapy. *Cancer Biomark* 2017; 18(3): 297–303. doi: 10.3233/CBM-161687.
25. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Prognostic significance of serum tumor markers in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed-based chemotherapy. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 461–466.
26. Meyo MT, Boudou-Rouquette P, Arrondeau J et al. Relationship between energetic gap and sensitivity to anti-programmed cell death 1 immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer patients: the ELY-2 study. *Clin Nutr ESPEN* 2024; 64: 44–50. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.09.002.
27. Bilgin B, Kuralay Y, Yucel S. Prognostic importance of prognostic nutritional index and modified Glasgow prognostic score in advanced lung cancer with targetable mutation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024; 150(4): 215. doi: 10.1007/s00432-023-05529-w.
28. Lei W, Wang W, Qin S et al. Predictive value of inflammation and nutritional index in immunotherapy for stage IV non-small cell lung cancer and model construction. *Sci Rep* 2024; 14(1): 17511. doi: 10.1038/s41598-024-66813-4.
29. Bergerot PG, Bergerot CD, Silva JRG et al. Exercising and immuno-oncology treatment (ExIO): a prospective pilot study for patients with solid tumors. *Support Care Cancer* 2024; 32(12): 840. doi: 10.1007/s00520-024-09056-3.
30. Soria-Comes T, Climent-Gregori M, Maestu-Maiques I et al. Effect of a physical exercise intervention on physical function parameters and blood analytical changes in lung cancer survivors: a feasibility study. *Clin Pract* 2024; 14(5): 2202–2216. doi: 10.3390/clinpract14050173.
31. Bennati C, Ferrara R, Sangaletti S et al. The EXcellent trial: exercise in extended oncogene addicted lung cancer in active treatment. *Clin Lung Cancer* 2024; 25(8): e397–e401. doi: 10.1016/j.clcc.2024.07.008.
32. Kirkpatrick S, Davey Z, Wright PR et al. Supportive eHealth technologies and their effects on physical functioning and quality of life for people with lung cancer: systematic review. *J Med Internet Res* 2024; 26: e53015. doi: 10.2196/53015.
33. Greer JA, Temel JS, El-Jawahri A et al. Telehealth vs in-person early palliative care for patients with advanced lung cancer: a multisite randomized clinical trial. *JAMA* 2024; 332(14): 1153–1164. doi: 10.1001/jama.2024.13964.

The effect of rhythmic movements on anxiety and fatigue of children with leukemia – a quasi-experimental study

Vliv rytmických pohybů na úzkost a únavu dětí s leukemií – kvaziexperimentální studie

Rezaei Kahkhaei F.¹, Ghotb Abadi A. A.², Ghaljaei F.³

¹ Department of Surgical Technology, School of Nursing and Midwifery, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

² Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

³ Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Summary

Background: Anxiety and fatigue disorder is one of the most common psychological distress disorders among children and adolescents with cancer. Anxiety and fatigue can be managed with sedatives and corticosteroids, but side effects include dizziness, drowsiness, and impaired thinking and judgment. Therefore, this study examined the effect of rhythmic movements on the anxiety and fatigue of children with leukemia. **Materials and methods:** This semi-experimental study was conducted on 7–12-year-old children admitted to the hematology department of Ali Bin Abitaleb Hospital in Zahedan, Iran, which were selected based on random sampling divided into intervention and control groups in 2023. Questionnaires of demographic information, anxiety and fatigue were completed in two stages pre-test and post-test for both groups. Then the data were analyzed by SPSS22 software. A significance level of less than 0.05 was considered. **Results:** The mean and standard deviation of fatigue and anxiety scores of children in both intervention and control groups were not significantly different before performing rhythmic movements ($P < 0.05$), but there was a significant difference after performing rhythmic movements ($P = 0.001$). **Conclusion:** Our findings suggest that rhythmic movements as an adjunctive therapy can be used to improve the quality of life and mental health of children with cancer and their families. In addition, the main goal is to improve the patient's general condition and help the patient achieve a better life. However, more research is needed to evaluate and investigate the complexity of the impact of rhythmic movements on mental health in children with leukemia.

Key words

leukemia – children – anxiety – fatigue – rhythmic movements

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Fereshteh Ghaljaei
Zahedan University of Medical Sciences
Zahedan, Iran
e-mail: krezak1990@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 11. 7. 2024

Accepted/Přijato: 3. 1. 2025

doi: 10.48095/ccko2025104

Souhrn

Východiska: Úzkostná a únavová porucha je jednou z nejčastějších psychických stresových poruch u dětí a dospívajících s nádorovým onemocněním. Úzkost a únavu lze zvládnout pomocí sedativ a kortikosteroidů, ale mezi vedlejší účinky patří závratě, ospalost a poruchy myšlení a úsudku. Tato studie proto zkoumala vliv rytmických pohybů na úzkost a únavu u dětí s leukemií. **Materiál a metody:** Tato semiexperimentální studie byla provedena na 7–12letých dětech přijatých na hematologické oddělení nemocnice Ali Bin Abitaleb v iránském Zahedánu, které byly v roce 2023 vybrány na základě náhodného výběru a rozděleny do intervenční a kontrolní skupiny. Dotazníky demografických údajů, úzkosti a únavy byly vyplněny ve dvou fázích před testem a po testu pro obě skupiny. Poté byla data analyzována pomocí softwaru SPSS22. Za hladinu významnosti byla považována hodnota nižší než 0,05. **Výsledky:** Průměr a směrodatná odchylka skóre únavy a úzkosti u dětí v intervenční i kontrolní skupině se před provedením rytmických pohybů významně nelišily ($p < 0,05$), ale po provedení rytmických pohybů byl zjištěn významný rozdíl ($p = 0,001$). **Závěr:** Naše zjištění naznačují, že rytmické pohyby jako doplňková terapie mohou být využity ke zlepšení kvality života a duševního zdraví onkologicky nemocných dětí a jejich rodin. Kromě toho je hlavním cílem zlepšit celkový stav pacienta a pomoci mu dosáhnout lepšího života. Je však zapotřebí dalšího výzkumu, který by zhodnotil a prozkoumal komplexnost vlivu rytmických pohybů na duševní zdraví dětí s leukemií.

Klíčová slova

leukemie – děti – úzkost – únavu – rytmické pohyby

Introduction

Despite remarkable advancements in disease treatment, chronic cancer remains the second leading cause of death among children aged 1–14 worldwide and the third leading cause in Iran [1–2]. Childhood leukemia, a type of blood cancer, accounts for 41% of malignancies in children aged less than 15 years old [3]. Leukemia, including acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia, is a cancer where abnormal white blood cells are produced in the bone marrow [4].

Anxiety disorder is one of the most common psychological disturbances among children and adolescents with cancer, affecting approximately 25–35% of the pediatric cancer population, with reported rates of anxiety symptoms in the range 12–24% [5, 6]. Yardeni et al. (2020) believe that high levels of anxiety in children occur during the acute phase of treatment, specifically 4–17 weeks after diagnosis [6]. Symptoms of anxiety can include sweating, palpitations, restlessness, seeking reassurance, changes in thinking (perception, worry, concentration), and physical signs such as muscle tension or fatigue [7].

On the other hand, fatigue is considered a common symptom in children with leukemia [8].

A total of 60–90% of cancer patients report fatigue as one of the most common, distressing, and long-lasting side effects of cancer [9,10]. Cancer-related fatigue differs from the fatigue experienced by

healthy individuals [11]. Cancer-related fatigue is a subjective experience of tiredness or lack of energy that varies in terms of intensity, frequency, and duration, and it is not relieved by sleep or rest [11]. Cancer-related fatigue has a profound impact on the lives of patients. Compared to other cancer-related symptoms such as pain, depression, and nausea, it is more troublesome and has a greater negative impact on daily activities and quality of life [12]. According to reports, cancer-related fatigue is a profound disability as it leads to decreased mobility in cancer patients. Prolonged rest can result in muscle breakdown and loss of endurance. Fatigue affects the quality of life in cancer patients by up to 60% [13].

Both pharmacological and non-pharmacological interventions are available for managing anxiety and fatigue associated with cancer. Anxiety and fatigue can be alleviated with tranquilizers and corticosteroids, but they may cause side effects such as dizziness, drowsiness, and impairment in thinking and judgment [12]. Additionally, the often indeterminate level of anxiety can prevent individuals from receiving complete treatment. The use of anti-anxiety medications should be limited in cases where there is a high risk of addiction, such as in outpatient treatments [13]. Non-pharmacological complementary therapies, such as hypnosis, games, art, music, storytelling, relaxation techniques, and exercise, have become suitable solutions for reducing anxiety [12,13]. Chil-

dren with malignant diseases such as leukemia had a normal life before their illness, similar to their peers. They played with others and engaged in age-appropriate physical activities such as running, jumping, and cycling. However, hospitalization and intensive chemotherapy, often accompanied by radiotherapy and surgery, change the conditions for physical activity and significantly reduce children's daily life activities and exercise [14]. Study results indicate that the walking cycle of hospitalized children with cancer is almost 75% less than those in the control group, and even children with cancer who stay at home had nearly a 60% reduction in mobility [15]. Lack of physical activity can lead to short- and long-term complications and increase the burden of the disease [16]. In comparison with patients with other cancers such as brain or bone tumours, patients with leukemia show a lack of strength and side effects of chemotherapy induced by peripheral neuropathy. Finding activities for children with leukemia to encourage them to move and to be active is important for promoting physical activity. Physical activity, especially sports with music, is effective for reducing the psycho-social effects caused by the physical and psychological injuries of cancer. Today the practice of rhythmic movements which is known as Arabic sports includes a series of regular and coordinated movements with different rates that are done with music. The use of music along with

Tab. 1. Session descriptions.

Meeting	Session description
1	Initially, after the introduction, friendly conversations with children were conducted. The children were then asked to give their full name, age, and any experience of rhythmic movements. If the answer was positive, they were asked to implement it. To prepare for the first exercise, a warm-up exercise was performed. The first exercise was this: the children spread their legs to the size of their shoulders, put their hands on their waists as if they were No. 8, and then slowly moved their shoulders up and down. The children then rotated to the right by lifting their shoulders up and down and repeated the exercise when they turned left.
2	The movement in question was explained to the children. The children slowly took their steps back and forth, then moved one hand to the right and the other to the left. Then they raised their hands and threw them down.
3	In the first 5 min of the session, the second session was repeated. Then the children raised their hands and turned to the right and left [17].
4	We asked the child to imagine that there were a lot of dandelions in space that had to be caught in a rhythmic motion (double stroke). In the first move, raise the right hand to grab the dandelion, and second, raise the left hand and take the dandelion.
5	We asked the child to imagine flying and coordinate hand movements like a bird would fly [18].
6	Sessions 1–5 were repeated.

the fun nature of these sports causes people to like this kind of sport more than ever. As rhythmic movements have a variety of auditory, visual and tactile stimuli, and their emphasis on the social and psychological aspects of children, this type of movement has a multifaceted effect on children and provides conditions for every child to use it based on his/her ability. As these characteristics have movement and rhythm, it is important for children to enjoy it. The rhythmic movements show the inner emotions or feelings of the children; the emotions that cannot be expressed. Some parents reported that some medical teams didn't spend much time on physical activities for children with cancer. The interventions for reducing anxiety and fatigue can be treated in hospitals along with medical care. Most of these effective interventions can be useful for children with cancer. This research is done to understand the real and useful effects of rhythmic movements on anxiety and fatigue and by use of these results; the nursing intervention is used to control anxiety and fatigue more effectively in children and young adults. Moreover, the rhythmic movements are less expensive and safer and can be done in hospital playrooms. The health care specialists should promote the importance of regular physical activity among children with cancer.

Materials and methods

Study design

The presented study is a quasi-experimental study with a pre-test-post-test design in Zahedan City, Iran, in 2021.

Study participants and sampling

The participants were selected using available sampling from children aged 7–12 with leukemia undergoing chemotherapy at the hematology department of Ali Ibn Abi Talib Hospital of Zahedan in 2023 who met the inclusion criteria. The selected children were randomly assigned to control and intervention groups through red and green cards. The inclusion criteria were having an 8–12-year-old child with leukemia, receiving at least two rounds of chemotherapy, not suffering from mental disability, hearing or vision impairment, or any other chronic disease, not taking anti-anxiety and anti-depressant medications or any other drugs that disrupted the child's normal functioning and the amount of white blood cells should be in the range 10,000–50,000. The exclusion criteria were the death or poor health condition of the patient.

Data collection tool and technique

The data in the study were collected using a demographic information questionnaire, Revised Children's Manifest

Anxiety Scale (RCMAS), and Fatigue Severity Scale (FSS). The questionnaires were completed for all children by parents in the two groups.

Then, after the pre-test, the samples of the intervention group were placed in groups of 3–5 people due to the COVID-19 situation.

In the intervention group, light rhythmic movements with music were done in the playroom of the hematology department between 10 and 11 am, for 30 min, on 3 alternate days for 2 weeks, separately for girls and boys, before chemotherapy so that the child is not nauseous.

The intervention was carried out in the form of raising and lowering the shoulders, very slow steps forward and backwards and the opposite movement of the hands up, grabbing a dandelion, simulating the movement of birds flying with music.

The details of the six sessions are given in Tab. 1.

The scales of children's obvious anxiety and fatigue were completed by interview 2 weeks later as a post-test.

The exercises were done in groups. In this way, the movements were performed by the researcher and the children must coordinate their movements with the researcher and the group at the same time. It should be noted that

Tab. 2. Frequency distribution of the demographic information on hospitalized children.

Variables	Intervention group frequency, %	Control group frequency, %	P-value*
age	8.20 ± 1.09	8.48 ± 1.10	0.26
number of children	2.30 ± 0.96	2.35 ± 0.94	0.81
disease duration	1.58 ± 0.92	1.75 ± 1.13	0.46
number of chemotherapy sessions	13.08 ± 7.32	12.70 ± 7.44	0.82
age of diagnosis of pediatric disease	6.63 ± 1.59	6.77 ± 1.52	0.7
amount of haemoglobin	9.23 ± 0.62	9.28 ± 0.56	0.98
gender			0.26
• male	17 (42.5)	22 (55)	
• female	23 (57.5)	18 (45)	
place of residence			0.35
• city	17 (42.5)	13 (32.5)	
• rural area	23 (57.5)	27 (67.5)	
the child's education			0.16
• first class	13 (32.5)	11 (27.5)	
• second class	14 (35)	7 (17.5)	
• third class	7 (17.5)	14 (40)	
• fourth class	6 (15)	8 (20)	
history of rhythmic movements			0.10
• no activity	32 (80)	37 (97.5)	
• with activity	8 (20)	3 (7.5)	
type of treatment for children with leukaemia			0.74
• drug therapy	35 (87.5)	34 (85)	
• other treatments	5 (12.5)	6 (15)	
ethnicity			0.65
• Baloch	22 (55)	24 (60)	
• Sistani and others	18 (45)	16 (40)	

*Chi-square test

the researcher was trained by the sports group before the intervention. The data collected in this study were codified and analyzed by SPSS software (version 22). First, the data were summarized using descriptive statistics including frequency, mean, percentage, and standard deviation. The Shapiro-Wilk tests were used to test the assumption of data normality. To compare the pre- and post-intervention scores of the participants in each group, the paired samples t-test was used. Moreover, the mean scores of the participants in the intervention and

control groups were compared using the independent samples t-test. The chi-square test was also used to compare the qualitative variables between the two groups. Data analysis was performed at the significance level of 0.05 ($P = 0.05$).

Ethical consideration

This paper is an excerpt from a master's thesis in pediatric nursing approved by the Ethics Committee of Zahedan University of Medical Sciences with the code IR.ZAUMS.REC.1399.076. Written consent was obtained from participants.

Results

As shown in Tab. 2, the mean age of the children in the intervention and control groups were $8/20 \pm 1/09$ and $8/48 \pm 1/10$ years, respectively, implying that the children in the two groups were not significantly different in terms of age. As can be seen in the table below, 57.5% of the children in the intervention and 45% of the children in the control groups were girls, and the two groups were completely homogeneous in terms of gender. Overall, no significant inter-group difference was found in terms

Tab. 3. The descriptive statistics for the level of anxiety reported by the participants in the two groups.

Groups	Pre-intervention scores	Post-intervention scores	Mean difference	P-value**
intervention	22.5 ± 2.93	14.75 ± 5.79	7.50 ± 3.34	0.001
control	21.90 ± 3.07	2.86 ± 22.17	1.45 ± 0.27	0.69
P-value*	0.6	0.001	0.001	

* independent samples t-test, ** paired samples t-test

Tab. 4. The descriptive statistics for the level of fatigue reported by the participants in the two groups.

Groups	Pre-intervention scores	Post-intervention scores	Mean difference	P-value**
intervention	4.68 ± 1.14	2.55 ± 1.06	2.12 ± 1.72	0.001
control	4.88 ± 1.13	1.05 ± 4.58	1.43 ± 0.3	0.19
P-value*	0.43	0.001	0.001	

Source of changes	Size of the impact	Significance level	F	Average squares	Degree of freedom	Total squares	Exam ability
pre-test	0.002	0.71	0.13	1.15	1	1.15	0.06
group	0.48	0.001	72.14	82.00	1	82.00	1
error rate				1.13	77	87.51	
total					80	1,185	

* independent samples t-test, ** paired samples t-test

of demographic and clinical indicators (Tab. 2).

Independent t-tests showed that the mean and standard deviation of anxiety scores of children with leukemia were not significantly different between the intervention and control groups before the intervention ($P = 0.6$). However, after performing rhythmic movements, the mean and standard deviation of the anxiety score in the intervention group was significantly lower than in the control group ($P = 0.001$). The mean of changes in children's anxiety in the intervention group (-7.50 ± 3.34) was significantly higher than the control group (0.27 ± 1.45) ($P = 0.001$) (Tab. 3).

The results of the study showed that the mean and standard deviation of fatigue score in the intervention group decreased significantly from 4.68 ± 1.14 to 2.55 ± 1.06 ($P = 0.001$). The control

group changed from 4.88 ± 1.13 to 4.58 ± 1.05 ($P = 0.19$).

The results of the independent t-test showed that the mean and standard deviation of fatigue scores of the children in the intervention and control groups did not differ significantly before performing the rhythmic movements ($P = 0.43$) but this difference was diverse after the rhythmic movements ($P = 0.001$).

Also, the mean and standard deviation of reduction in fatigue score in the intervention group (-2.12 ± 1.72) was significantly higher than the control group (-0.3 ± 1.43) ($P = 0.001$). According to the results of the Shapiro-Wilk test (Sig = 0.1, Sig = 0.978) and Levine ($F = 0.66$, $P = 0.25$), there were necessary conditions for covariance analysis. The results of the analysis of the covariance test to control the significant effect of pre-test scores showed that the mean fatigue score of hospitalized leukemia

patients in the two groups after the intervention was significantly different ($P = 0.001$) (Tab. 4).

Discussion

The results of the presented study showed that rhythmic movements reduced the anxiety of children with leukemia. In this regard, the results of the study by Ebadinejad et al. (2017) showed that rhythmic movements as a non-pharmacological intervention reduced mild anxiety in children with cancer [17].

In another study, Salihu et al. (2021) showed that dance interventions significantly reduced symptoms of depression, stress, and anxiety [18]. These results are in line with the results of the presented study. It should be noted that there are differences between rhythmic movements and dance, and in the presented study, the intervention was of the type of rhythmic movements. How-

ever since these studies emphasized the effect of non-pharmacological interventions on anxiety and the dance therapy intervention is in the category of art therapy interventions, the results of the mentioned studies can be considered consistent with the results of the presented study. The results of the presented study emphasized the effect of rhythmic movements on reducing the fatigue of children with leukemia. In the presented study, rhythmic movements were performed with music, so we will review some studies that have investigated music therapy on fatigue in cancer patients. A systematic review by Rennie et al. showed that music therapy, both as a stand-alone treatment and when used in combination with other pharmacological and non-pharmacological methods, has a generally beneficial effect on several physiological and psychological aspects of cancer [19].

Also, the results of the study by Ho et al. showed a significant improvement in stress, pain and fatigue in breast cancer patients. This study stated that there is potential clinical value of dance therapy in reducing pain and can be included as part of integrated cancer care as prevention in the initiation of radiotherapy [20]. Considering the effect of music therapy on psychological problems including fatigue of cancer patients, it can be said that the findings obtained in the above studies are consistent with the presented study. However, there are differences between these studies – including the target population and implementation method – and the presented study.

Conclusions

The results of the presented study emphasized the effect of rhythmic movements on the anxiety and fatigue of children with leukemia. Rhythmic movements as an integrated form of psychotherapy can improve the physical and

mental condition of children with cancer. Overall, our findings suggest that rhythmic movements as an adjunctive therapy can be used to improve the quality of life and mental health of children with cancer and their families. In addition, the main goal is to improve the patient's general condition and help the patient achieve a better life. However, more research is needed to evaluate and investigate the complexity of the impact of rhythmic movements on mental health in children with leukemia.

Limitations

Incorrect implementation of the intervention by children who tried to patiently and repeatedly explain to the children and ask them to perform the intervention as correctly and completely as possible.

Informed consent: All patients signed an informed consent form.

Authors' contribution: All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

Acknowledgement: The authors would like to sincerely appreciate the Vice Chancellor for Research and Technology of the University, the officials of the hospital, the children, and their parents for their cooperation in conducting this research project. This study was supported by the Research and Technology Department of Zahedan University of Medical Sciences. This research project did not receive any funding.

References

1. American Cancer Society. Childhood cancer. 2024 [online]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/key-statistics.html#written_by.
2. Muglia-Wechsler A, Bragado-Álvarez C, Hernández-Lloreda MJ. Effectiveness of psychological interventions intended to promote adjustment of children with cancer and their parents: an overview. *Ann Psychol* 2013; 30(1): 93–103. doi: 10.6018/analesps.30.1.149161.
3. Madmoli M. Clinical and laboratory finding in children with leukemia: a systematic review. *Int J Res Studies Sci Engin Technol* 2018; 5(10): 1–6.
4. Van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastra L, Lison D. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health* 2019; 222(1): 49–67. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.08.004.
5. Kunin-Batson AS, Lu X, Balsamo L et al. Prevalence and predictors of anxiety and depression after completion of chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective longitudinal study. *Cancer* 2016; 122(10): 1608–1617. doi: 10.1002/cncr.29946.
6. Yardeni M, Abebe Campino G, Bursztyn S et al. A three-tier process for screening depression and anxiety among

- children and adolescents with cancer. *Psychooncol* 2020; 29(12): 2019–2027. doi: 10.1002/pon.5494.
7. Mahmood M, Hashemi Nosratabad T, Farshbaf Manisefat F. The effectiveness of play therapy according to levy approach in reduction of anxiety in children with diagnosed cancer. *J Holistic Nurs Midwifery* 2015; 25(1): 54–62.
8. Ruble K, Li HCW, Thornton CP et al. Exercise and physical activity. 2020 [online]. Available from: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/exercise-and-physical-activity>.
9. Chen Y-J, Li X-X, Ma H-K et al. Exercise training for improving patient-reported outcomes in patients with advanced-stage cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2020; 59(3): 734–749.e10. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.09.010.
10. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 77. doi: 10.1186/s12885-015-1069-4.
11. Nadler MB, Desnoyers A, Langelier DM et al. The effect of exercise on quality of life, fatigue, physical function, and safety in advanced solid tumor cancers: a meta-analysis of randomized control trials. *J Pain Symptom Manage* 2019; 58(5): 899–908.e7. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.07.005.
12. Patel JG, Bhise AR. Effect of aerobic exercise on cancer-related fatigue. *Indian J Palliat Care* 2017; 23(4): 355–361. doi: 10.4103/IJPC.IJPC_65_17.
13. Fischer D, Wedel B. Anxiety and depression disorders in cancer patients: incidence, diagnosis and therapy. *Memomazine Eur Med Oncol* 2012; 5(1): 52–54. doi: 10.1007/s12254-012-0327-2.
14. Götte M, Taraks S, Boos J. Sports in pediatric oncology: the role(s) of physical activity for children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36(2): 85–90. doi: 10.1097/MPH.0000000000000101.
15. Tan SY, Poh BK, Chong HX et al. Physical activity of pediatric patients with acute leukemia undergoing induction or consolidation chemotherapy. *Leuk Res* 2013; 37(1): 14–20. doi: 10.1016/j.leukres.2012.09.005.
16. Saultier P, Vallet C, Sotteau F et al. A randomized trial of physical activity in children and adolescents with cancer. *Cancers* 2021; 13(1): 121. doi: 10.3390/cancers13010121.
17. Ebadinejad Z, Rassouli M, Payandeh A et al. The effect of rhythmic movements on mild anxiety in children of 7 to 12 years old with cancer. *Support Palliat Care Cancer* 2017; 1(1). doi: 10.22037/spc.v1i1.16005.
18. Salihi D, Cho Kwon R, Ling Wong E. The effect of dancing interventions on depression symptoms, anxiety, and stress in adults without musculoskeletal disorders: an integrative review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract* 2021; 45: 101467. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101467.
19. Rennie C, Irvine DS, Huang E et al. Music therapy as a form of nonpharmacologic pain modulation in patients with cancer: a systematic review of the current literature. *Cancers* 2022; 14(18): 4416. doi: 10.3390/cancers14184416.
20. Ho RT, Lo PH, Luk MY. A good time to dance? A mixed-methods approach of the effects of dance movement therapy for breast cancer patients during and after radiotherapy. *Cancer Nurs* 2016; 39(1): 32–41. doi: 10.1097/NCC.0000000000000237.

Adherence k pohybovému programu a jeho dopad na fyzickou zdatnost, hustotu kostní tkáně a kvalitu života u žen po léčbě rakoviny prsu

Adherence to an exercise program and its impact on physical fitness, bone density and quality of life in women after breast cancer treatment

Šimonová M.

Fakulta sportovních studií, Masarykova univerzita, Brno

Souhrn

Východiska: Rakovina prsu představuje v České republice nejčastěji se vyskytující maligní onemocnění u ženské populace. V důsledku zvyšující se incidence a stagnující až klesající mortality přibývá počet žen, které překonaly toto onemocnění a musí se vypořádat s nežádoucími vedlejšími účinky onkologické léčby. Jednou z možných nemedikamentózních intervencí, s cílem ovlivnit tyto negativní dopady, je pohybová aktivita. **Materiál a metody:** Hlavním cílem předkládané studie bylo posoudit vliv 12týdenního intervenčního pohybového programu na vybrané parametry, konkrétně na fyzickou zdatnost, hustotu kostní tkáně a kvalitu života u pacientek po ukončené kurativní léčbě rakoviny prsu. Dílčím cílem bylo vyhodnotit míru adherence k navrhovanému pohybovému programu. Do výzkumu bylo zařazeno 33 žen, které byly nerandomizovaným způsobem rozděleny do tří skupin – skupina SAPA podstupující řízené supervizované cvičení, skupina HAPA absolvující řízený domácí pohybový program a kontrolní skupina bez řízeného pohybového programu. **Výsledky:** Vstupní měření absolvovalo 28 žen ($55,18 \pm 11,46$ roku, $165,32 \pm 6,22$ cm, $75,21 \pm 15,93$ kg, BMI $27,61 \pm 5,78$). VO_{2peak} se zvýšilo u skupiny SAPA o 1,66 %, u skupiny HAPA o 1,29 %, zatímco u kontrolní skupiny došlo k poklesu o 15,10 % ($p = 0,043$; $d = 0,908$; common language effect size (CLES) = 73,97 %). Kostní hustota se v průměru nejvíce snížila u kontrolní skupiny ($-1,1$ %; $p = 0,028$; $d = 0,956$, CLES = 75,05 %). Dotazníky kvality života nezaznamenaly statistický ani věcně významný výsledek. Průměrná adherence u skupiny SAPA byla 74,59 %, u skupiny HAPA 74,79 %. **Závěr:** Naše výsledky naznačují pozitivní přínos pohybového programu na fyzickou zdatnost a hustotu kostí bez rozdílu, zda se jednalo o supervizované nebo domácí cvičení. Naopak nemůžeme jednoznačně potvrdit přínos našeho pohybového programu na kvalitu života přeživších pacientek s rakovinou prsu. Adherence k programu byla průměrná u obou skupin.

Klíčová slova

nerandomizovaná kontrolovaná studie – přeživší rakoviny prsu – pohybová aktivita – kardiovaskulární zdatnost – kvalita kostí – well-being – adherence

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Mgr. Marie Šimonová, Ph.D.

Fakulta sportovních studií
Masarykova univerzita, budova E34
Kamenice 753/5

625 00 Brno

e-mail: 409415@mail.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 7. 2024

Přijato/Accepted: 13. 1. 2025

doi: 10.48095/ccko2025110

Summary

Background: Breast cancer is the most frequently occurring malignant disease in the female population in the Czech Republic. As a result of the increasing incidence and stagnant to decreasing mortality, the number of women who have overcome this disease and have to deal with the unwanted side effects of oncological treatment is increasing. One of the possible non-drug interventions to influence these negative effects is physical activity. **Materials and methods:** The main aim of the presented study was to assess the effect of a twelve-week interventional exercise program on selected parameters, specifically on physical fitness, bone tissue density and quality of life, in patients after completion of curative treatment for breast cancer. A partial goal was to evaluate the degree of adherence to the proposed exercise program. Thirty-three women were included in the research, and they were divided into three groups in a non-randomized way – the SAPA group undergoing controlled supervised exercise, the HAPA group completing a controlled home exercise program and a control group without a controlled exercise program. **Results:** Twenty-eight women completed the initial measurement (55.18 ± 11.46 years, 165.32 ± 6.22 cm, 75.21 ± 15.93 kg, BMI 27.61 ± 5.78). VO_{2peak} increased by 1.66% in the SAPA group, by 1.29% in the HAPA group, and decreased by 15.10% in the control group ($P = 0.043$; $d = 0.908$; CLES = 73.97%). On average, bone density decreased most in the control group (-1.1% ; $P = 0.028$; $d = 0.956$, CLES = 75.05%). The quality of life questionnaires did not record a statistically or objectively significant result. Average adherence in the SAPA group was 74.59%, and in the HAPA group, 74.79%. **Conclusion:** Our results indicate a positive benefit of an exercise program on physical fitness and bone density, whether for supervised or home exercise. On the contrary, we cannot unequivocally confirm the benefit of our exercise program on the quality of life of breast cancer survivors. The adherence to the program was average for both groups.

Key words

non-randomized controlled trial – breast cancer survivors – cardiorespiratory fitness – bone quality – well-being – adherence

Úvod

Rakovina prsu je celosvětově nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním u žen, přičemž se očekává, že do roku 2040 dojde k nárůstu incidence o více než 46 %. Na druhou stranu mortalita vykazuje dlouhodobý poklesový trend, což vede k narůstající prevalenci a počtu tzv. breast cancer survivors [1–5]. Přeživší pacientky často čelí řadě fyzických a psychických následků způsobených samotnou nemocí i náročnou léčbou. Mezi tyto následky patří nadměrná únava, deprese, fyzická slabost, snížená fyzická kondice, zvýšená tělesná hmotnost, poruchy spánku a další komplikace, které mohou negativně ovlivnit kvalitu života patientek [6–8]. Pohybová aktivita (PA) je považována za jednu z možností, jak nefarmakologicky zmírnit zmíněné nežádoucí účinky [9]. Rozsáhlé výzkumné studie z uplynulých dekád přesvědčivě demonstrovaly, že inkorporace PA do životního stylu patientek s onkologickou diagnózou vykazuje významný a bezpečný benefit na jejich celkový zdravotní stav [9–17]. Přeživší pacientky, které se pravidelně věnují doporučeným PA, mohou očekávat zlepšení fyzických funkcí, kvality života a dlouhodobých vedlejších účinků léčby, jako jsou chronická únava, lymfedém, osteoporóza, nárůst tělesné hmotnosti a riziko recidivy onemocnění či vzniku přidružených chronických nemocí [18–21]. Přesto zůstává informovanost pacientů a jejich

aktivní účast v pohybových programech (PP) nízká. Pouze každý druhý pacient se někdy účastnil PP nebo byl informován o jeho pozitivních účincích [22]. Více než dvě třetiny onkologických pacientů nevykazují dostatečnou úroveň PA [23,24]. Jako jedna z potenciálních strategií představujících vhodná řešení dané problematiky se nám jeví realizace komparativní studie zaměřené na evaluaci efektivity a vlivu supervizovaných a nesupervizovaných kombinovaných PP u souboru přeživších patientek, jejímž primárním cílem by bylo zvýšení jejich adherence k těmto programům. Předběžná data z dosavadních výzkumných šetření indikují vyšší efektivity supervizovaných PP [16,25,26].

Materiál a metody

Cílem studie bylo analyzovat dopad řízeného PP, zahrnujícího aerobní, odporové a jógové prvky, na specifické parametry u patientek po dokončení kurativní léčby rakoviny prsu. V rámci studie byly jako primární proměnné sledovány: fyzická kondice (vrcholová spotřeba kyslíku s klinickým limitem, tzn. test musel být ukončen pro přítomnost symptomů pacienta nebo objektivních nálezů – VO_{2peak}), kostní hustota (bone mineral density – BMD) a kvalita života. Sekundárním cílem bylo posoudit míru adherence patientek k danému PP. Studie byla realizována v rámci interních projektů Fakulty sportovních studií Masarykovy univerzity v Brně (MUNI/51/01/2020) a byla schválena Etic-

kou komisí Masarykovy univerzity v Brně (EKV-2019-095, číslo návrhu 0832/2019).

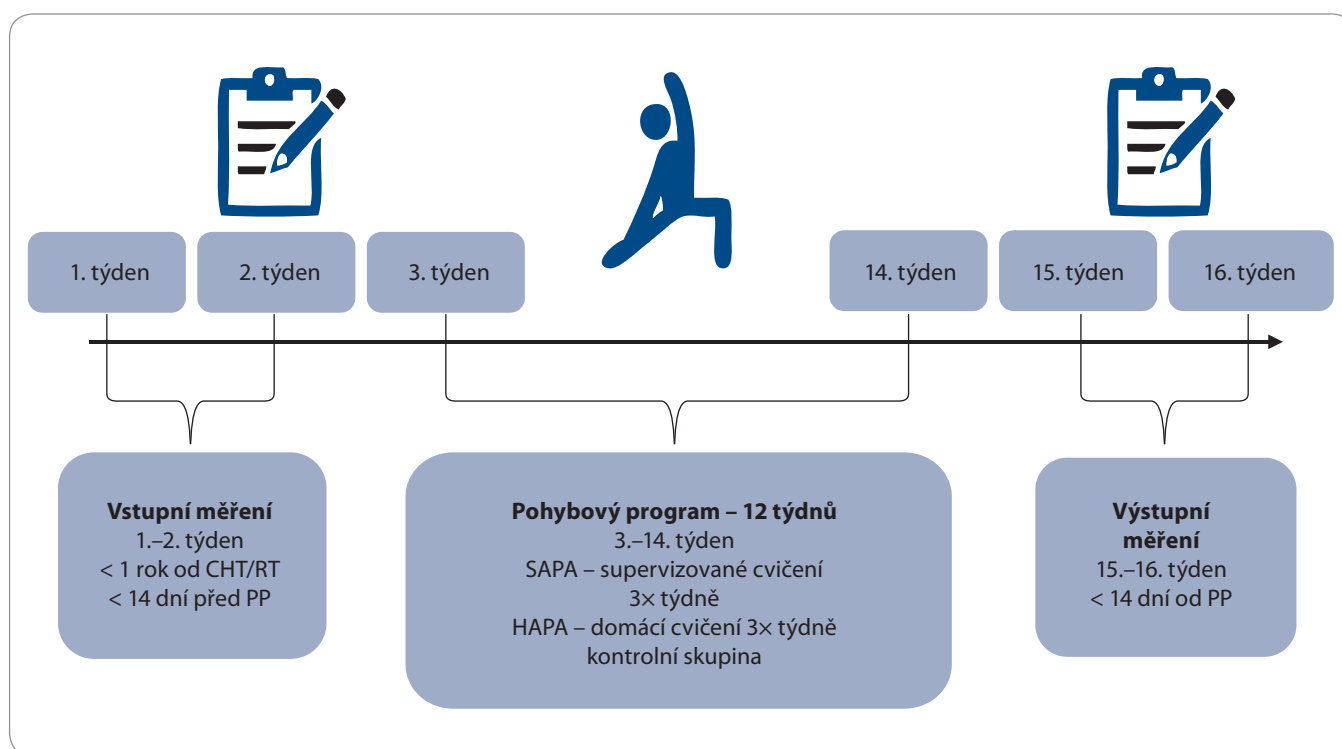
Metodika náboru a struktura výzkumného souboru

V průběhu let 2019 a 2020 byl realizován nábor a výzkumná část studie. Všechny účastnice byly nerandomizovaně rozděleny do tří skupin za udržení homogenity jak celého souboru, tak i jednotlivých skupin. Skupiny byly definovány následovně:

- Skupina SAPA – pacientky s bydlištěm v Brně, které se zúčastnily řízeného supervizovaného cvičení;
- skupina HAPA – pacientky s bydlištěm mimo Brno, které absolvovaly řízené domácí cvičení;
- kontrolní skupina – pacientky s bydlištěm mimo Brno, které nebyly zapojeny do řízeného cvičení.

Každá účastnice prošla identickými vstupními a výstupními měřeními, která zahrnovala standardizované testy a dotazníky, konkrétně:

- zátěžový test na bicyklovém ergometru (spiroergometrie);
- měření hustoty kostí pomocí dvouenergetické rentgenové absorptiometrie (DEXA);
- dotazníkové šetření kvality života s využitím nástrojů European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ C-30) a Dotazník kvality života Short Form – 36 (SF-36).



Obr. 1. Časový harmonogram studie.

CHT – chemoterapie, HAPA – skupina absolvující řízený domácí pohybový program, PP – pohybový program, RT – radioterapie, SAPA – skupina absolvující řízené supervizované cvičení

Skupiny SAPA a HAPA byly navíc zapojeny do PP, jejíž specifikace jsou podrobněji popsány v další části textu. Sekvenční průběh studie je graficky prezentován na obr. 1.

Kritéria pro inkluzi (věkové rozmezí 30–80 let, odhadovaná délka života nejméně 1 rok, I.–III. stadium, po systematické neadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii/radioterapii, výkonnostní stav 0 až 1 dle ECOG PS (performance status), schopnost ujít 400 metrů bez sezení, opírání se nebo pomoci jiné osoby) či **exkluzi** (IV. stadium, funkční postižení znemožňující cvičení, nekontrolovatelné onemocnění srdce, kloubů nebo plic, neléčená hypertenze, těhotenství či kojení v době konání výzkumu, nedoporučení ze strany onkologa či odmítnutí podepsat informovaný souhlas) do/ze studie byla stanovena ve spolupráci s lékaři z Masarykova onkologického ústavu (MOÚ). Před zahájením výzkumné části studie absolvovaly pacientky osobní schůzku, během které byly informovány o metodologii výzkumu, testovacích procedurách a potenciálních rizicích. K vstupnímu měření bylo přizváno

33 pacientek, pět z nich se nedostavilo. Po vstupním měření následoval 12týdenní PP pro skupiny SAPA a HAPA, zatímco kontrolní skupina nebyla podrobena žádné řízené pohybové aktivitě. Během studie jedna pacientka ze zdravotních důvodů vystoupila. Studii dokončilo 27 pacientek. Celkový průběh studie od náboru pacientek až po výstupní měření graficky znázorňuje schéma 1 (následující strana).

Základní antropometrické údaje pro celý soubor a pro každou skupinu zvlášť uvádíme v tab. 1 a 2 (následující strana).

Struktura a průběh pohybového programu

Navržený 12týdenní PP byl vytvořen na podkladě doporučení American College of Sports Medicine [27]. PP se skládal ze tří tréninkových jednotek (TJ) týdně (pondělí, středa, pátek), z nichž dvě byly kombinované aerobně-odporové tréninky a jedna obsahovala jógová a dechová cvičení, s délkou 60 min na TJ. Účastnice byly rozděleny do skupin o třech až pěti osobách, s dokumentací účasti. Skupina SAPA a HAPA následně

dávaly obsahově stejný program, avšak HAPA prováděla cvičení doma s osobní konzultací 1× za měsíc. Kontrolní skupina nebyla zapojena do řízeného pohybového programu.

Kombinovaný aerobně-odporový trénink

V rámci studie byl implementován kombinovaný aerobně-odporový PP. Každá TJ obsahovala 5minutové úvodní zahřátí na bicyklovém trenažéru a 5minutovou kloubní mobilizaci. Následovala hlavní část kombinující aerobní a odporová cvičení s využitím základních vícekloubových cviků, jako jsou dřepy, výpady, tlaky, tahy a cviky na hluboký stabilizační systém páteře. Všechny použité cviky byly přizpůsobeny aktuálnímu stavu zúčastněných, event. vhodně modifikovány. V prvních 4 týdnech PP trvala aerobní část 30 min při 60–70 % maximální tepové rezervy (MTR), odporová část trvala 10 min. Od 5. do 12. týdne byla aerobní část zkrácena na 25 min při 70–85 % MTR a odporová část tréninku byla prodloužena na 15 min. Trénink byl zakončen 10minutovým

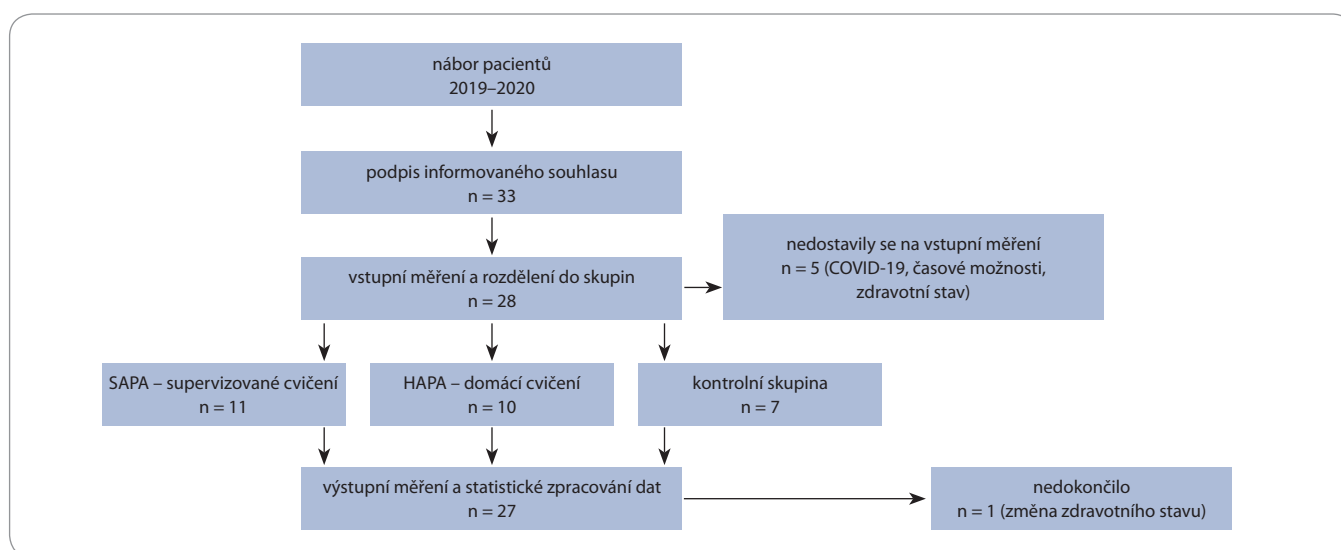


Schéma 1. Průběh studie od náboru po výstupní měření.

Tab. 1. Antropometrické údaje pro celý soubor – vstupní měření.

Proměnná	n	Průměr	Min	Max	Q1	Q3	SD
věk (roky)	28	55,18	33,00	79,00	47,25	66,50	11,46
výška (cm)	28	165,32	154,00	178,00	160,00	170,00	6,22
hmotnost (kg)	28	75,21	52,30	120,00	63,00	85,75	15,93
BMI (kg/m ²)	28	27,61	18,10	41,50	22,45	32,00	5,78

BMI – body mass index, Max – maximální hodnota, Min – minimální hodnota, n – výběrový soubor, Q1 – dolní kvartil, Q3 – horní kvartil, SD – směrodatná odchylka

strečinkem. Intenzita cvičení byla kontinuálně monitorována s využitím srdečních frekvenčních monitorů a subjektivního hodnocení úsilí podle Borgovy škály (RPE), které se pohybovalo v rozmezí 11–14 bodů [28]. Intenzita byla přizpůsobena individuálně na základě předchozích výsledků spiroergometrie a během 12týdenního tréninkového období byla postupně zvyšována. Použití kompresních náleků nebylo povinné a účastnice si mohly zvolit, zda je budou

Tab. 2. Antropometrické údaje pro každou skupinu zvlášť – vstupní měření.

	Proměnná	n	Průměr	Min	Max	Q1	Q3	SD
SAPA	věk (roky)	11	58,00	40,00	70,00	54,00	68,00	9,89
	výška (cm)	11	163,18	157,00	168,00	160,00	166,00	3,30
	hmotnost (kg)	11	82,59	63,00	99,00	67,50	93,00	11,84
	BMI (kg/m ²)	11	31,10	24,00	36,50	27,60	35,00	3,99
HAPA	věk (roky)	10	49,20	40,00	60,00	40,75	55,25	6,82
	výška (cm)	10	167,60	155,00	176,00	163,75	170,00	5,94
	hmotnost (kg)	10	65,29	52,30	91,90	60,28	66,75	10,46
	BMI (kg/m ²)	10	23,28	18,10	29,70	20,55	26,60	3,66
Kontrolní skupina	věk (roky)	7	59,29	33,00	79,00	48,00	68,00	14,35
	výška (cm)	7	165,43	154,00	178,00	158,00	174,00	8,19
	hmotnost (kg)	7	77,79	56,50	120,00	64,00	82,00	19,21
	BMI (kg/m ²)	7	28,33	22,10	41,50	23,80	32,00	6,19

HAPA – řízené domácí cvičení, Max – maximální hodnota, Min – minimální hodnota, n – výběrový soubor, Q1 – dolní kvartil, Q3 – horní kvartil, SAPA – řízené supervizované cvičení, SD – směrodatná odchylka

Tab. 3. Popis pohybového programu z pohledu makrocyklu, mikrocyklů, aerobního a odporového tréninku.

Makrocykly	Mikrocykly	Aerobní trénink		Odporový trénink	
		Délka	Intenzita	Délka	Počet sérií/ opakování
12 týdnů	1. – 4. týden	30 min	60–70 % MTR	10 min	2/10
	4. – 8. týden	25 min	70–80 % MTR	15 min	3/8
	8. – 12. týden	25 min	80–85 % MTR	15 min	4/6

MTR – maximální tepová rezerva

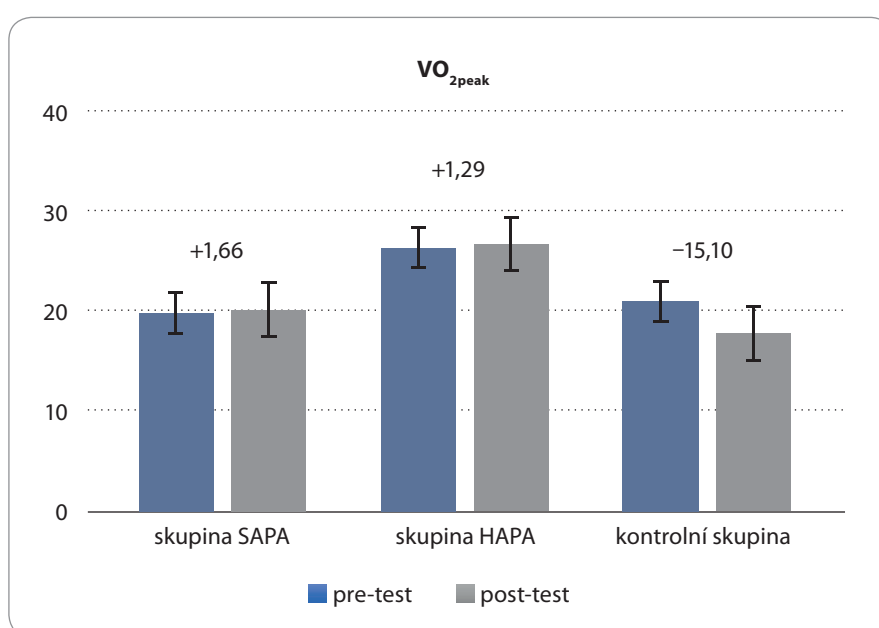
nosit. Podrobný popis struktury makrocyklu, mikrocyklu a jednotlivých segmentů tréninku je uveden v tab. 3.

Jógová a dechová cvičení

Lekce jógy byly koncipovány jako týdenní hodinové sezení zaměřené na začátečnické ásany, zacílené na rozvoj flexibility a mobility páteře, hrudníku a ramen. Doba udržení každé pozice se pohybovala v rozmezí 10–30 s s následným odpočinkem trvajícím 30 s až 1 min. Součástí programu byla také praxe pránájm, tj. dechové techniky. Lekce byly zakončeny meditací a relaxačními cvičeními prováděnými vleže na zádech. Všechny pozice byly upraveny tak, aby vyhovovaly individuálním potřebám účastníků. U tohoto typu cvičení nebyly používány monitory srdeční frekvence.

Statistické zpracování dat

Data byla analyzována pomocí Microsoft Office Excel a IBM SPSS Statistics verze 25 [29]. Výzkum měl kvantitativní empirický charakter a byl strukturován jako víceskupinový kvaziexperiment s kontrolní skupinou. Zkoumány byly spojitě i diskrétní kvantitativní znaky s využitím poměrové metrické škály. Data účastníků, které neabsolvovaly obě měření, byla z analýzy vyloučena. Deskriptivní statistika určila aritmetický průměr, medián, kvartily a směrodatnou odchylku, následovanou testem normality a použitím neparametrických testů. Fisherův exaktní test a Kruskalův-Wallisův test byly aplikovány pro porovnání vstupních parametrů mezi skupinami. Párový Wilcoxonův test hodnotil statistickou významnost změn parametrů, zatímco Kruskalův-Wallisův test porov-

**Graf 1. Procentuální změny hodnot VO_{2peak} .**

HAPA – řízené domácí cvičení, SAPA – řízené supervizované cvičení, VO_{2peak} – vrcholová spotřeba kyslíku

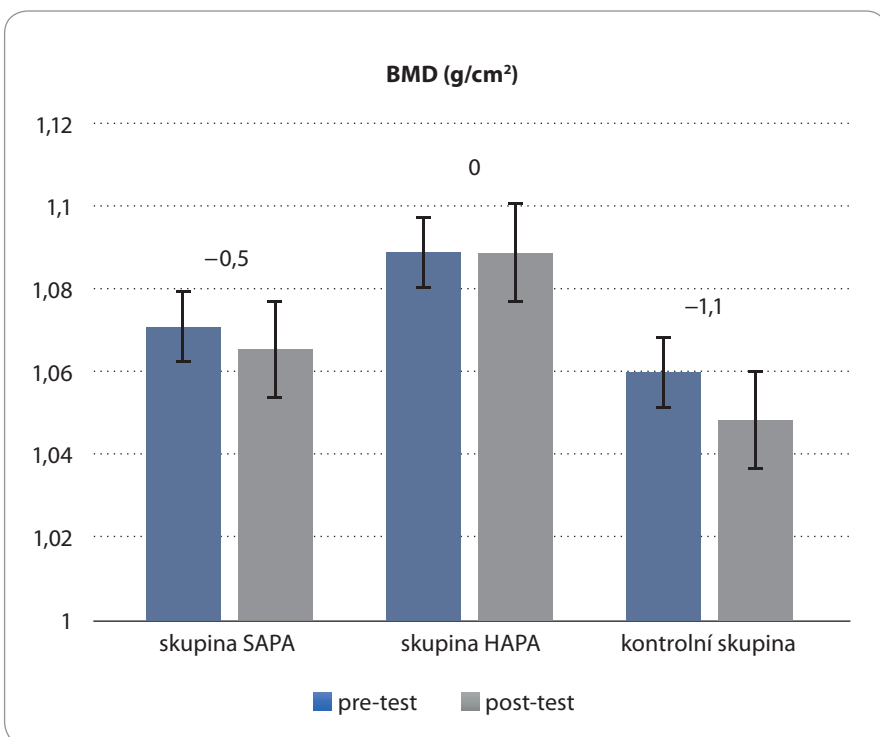
nával rozdílů mezi skupinami. Výsledky jsou prezentovány v tabulkách a sloupcových grafech ukazujících procentuální změny parametrů. Statistická významnost byla definována při $p < 0,05$. Velikost efektu byla určena podle Cohenových kritérií [30], s doplňujícími hodnotami tzv. common language effect size (CLES) vypočítanými pomocí online nástroje [31].

Výsledky

Ve studii byly hodnoceny hodnoty VO_{2peak} u 24 pacientek rozdělených do tří skupin: SAPA ($n = 9$), HAPA ($n = 9$) a kontrolní skupina ($n = 6$). Počáteční hodnoty VO_{2peak} byly nejvyšší u skupiny HAPA (26,44), následované skupinou SAPA

(19,89) a kontrolní skupinou (21,00). Po pohybovém programu se hodnoty VO_{2peak} zvýšily u skupin SAPA (20,22) a HAPA (26,78), zatímco u kontrolní skupiny došlo k poklesu (17,83). Statistická analýza odhalila významný pokles VO_{2peak} u kontrolní skupiny ($p = 0,043$, $d = 0,908$, CLES = 73,97 %). Kruskal-Wallisův test neprokázal statistickou významnost, avšak věcně významný rozdíl byl zjištěn ($d = 0,847$; CLES = 72,53 %). Graf 1 ukazuje, že VO_{2peak} se procentuálně zvýšil o 1,66 u skupiny SAPA a o 1,29 u skupiny HAPA, zatímco u kontrolní skupiny došlo k poklesu o 15,10.

Kvalita života byla hodnocena pomocí dotazníků EORTC QLQ C-30 a SF-36. Výsledky ukázaly, že skupina SAPA ($n = 10$)



Graf 2. Procentuální změny hodnot kostní hustoty.

BMD – kostní hustota, HAPA – řízené domácí cvičení, SAPA – řízené supervizované cvičení

Tab. 4. Výsledky adherence k pohybovému programu.

	Skupina SAPA (n = 10)	Skupina HAPA (n = 10)
Účast na józe a dechových cvičení		
průměr (SD)	9,20 (2,23)	8,50 (3,01)
medián (Q1; Q3)	8,50 (7,00; 12,00)	9,50 (5,00; 11,25)
Min/Max	6,00/12,00	4,00/12,00
adherence (%)	76,67	70,83
Účast na kombinovaném tréninku		
průměr (SD)	17,40 (5,10)	18,90 (5,77)
medián (Q1; Q3)	17,00 (15,25; 22,50)	22,50 (11,75; 24,00)
Min/Max	6,00/24,00	9,00/24,00
adherence (%)	72,50	78,75

HAPA – řízené domácí cvičení, Max – maximální hodnota, Min – minimální hodnota, n – výběrový soubor, Q1 – dolní kvartil, Q3 – horní kvartil, SAPA – řízené supervizované cvičení, SD – směrodatná odchylka

zaznamenala zvýšení průměrného skóre EORTC QLQ C-30 z 70,00 na 76,70, stejně tak kontrolní skupina (n = 7) zaznamenala nárůst z 54,57 na 57,14, zatímco skupina HAPA (n = 10) vykázala pokles z 67,50 na 63,40. Podobný trend byl po-

zorován u dotazníku SF-36, kde skupina SAPA zaznamenala nárůst z 57,78 na 62,22 a skupina HAPA z 60,40 na 67,00. Kontrolní skupina však vykázala pokles z 46,43 na 39,14. Statistická a věcná významnost nebyla zjištěna u ani

jedné proměnné hodnotící kvalitu života.

Dále byla hodnocena BMD u 26 pacientek rozdělených do skupin SAPA (n = 9), HAPA (n = 10) a kontrolní skupiny (n = 7). Průměrné hodnoty BMD klesly u skupiny SAPA z 1,14 na 1,06, u skupiny HAPA zůstaly neměnné (1,09) a u kontrolní skupiny se snížily z 1,06 na 1,05. Statistická analýza pomocí Wilcoxonova párového testu prokázala významnost u BMD (p = 0,028, d = 0,956, CLES = 75,05 %) v kontrolní skupině. Graf 2 ukazuje procentuální pokles BMD o 0,5 u skupiny SAPA a o 1,1 u kontrolní skupiny, zatímco u skupiny HAPA nedošlo k žádné změně.

Analýza adherence k PP prezentovaná v tab. 4 odhaluje, že skupina SAPA se zúčastnila v průměru 9,20 z 12 lekcí jógy a 17,40 z 24 lekcí kombinovaného tréninku. Skupina HAPA měla průměrnou účast 8,50 lekcí jógy a 18,90 lekcí kombinovaného tréninku. Rozpětí návštěvnosti lekcí jógy se pohybovalo od 6 do 12 pro SAPA a od 4 do 12 pro HAPA. U kombinovaného tréninku bylo rozpětí od 6 do 24 pro SAPA a od 9 do 24 pro HAPA. V procentuálním vyjádření, skupina SAPA navštívila 76,67 % lekcí jógy a 72,50 % lekcí kombinovaného tréninku, zatímco skupina HAPA dosáhla 70,83 % účasti na lekcích jógy a 78,75 % na lekcích kombinovaného tréninku.

Diskuze

V naší studii bylo zjištěno, že řízená supervizovaná skupina (SAPA) vykázala největší nárůst hodnoty VO_{2peak} o 1,66 %. Skupina řízeně cvičící doma (HAPA) znamenala zlepšení o 1,29 %. Kontrolní skupina však prokázala statisticky významné zhoršení s poklesem VO_{2peak} o 15,10 %. Tyto výsledky potvrzují pozitivní vliv PP na kondici onkologických pacientů [10–17]. Přestože došlo ke zvýšení VO_{2peak} u cvičících skupin, je třeba zvážit, zda má toto zlepšení přímý dopad na kvalitu života pacientek. Vyšší VO_{2peak} obecně značí lepší fyzickou kondici a schopnost zvládat denní aktivity [32–35]. Výzkumy však často opomíjejí, jak sami pacienti vnímají pozitivní vliv cvičení na svůj život. Studie Sweeters et al. (2019) se zaměřila na perspektivu pacientů, kteří potvrdili, že zlepšení

kondice má pozitivní vliv na jejich kvalitu života. Tato zjištění mohou přispět k lepší péči o pacienty a zvýšení povědomí o důležitosti PP [36].

V naší studii byly použity dva dotazníky kvality života, EORTC QLQ C-30 a SF-36, které vykázaly rozdílné výsledky. Dotazník EORTC QLQ C-30 ukázal zlepšení celkového zdravotního stavu u řízené supervizované skupiny (SAPA) a kontrolní skupiny, zatímco skupina řízeně cvičící doma (HAPA) zaznamenala pokles. Na druhé straně dotazník SF-36 indikoval zlepšení u obou cvičících skupin, SAPA a HAPA, s poklesem u kontrolní skupiny. Pouze u skupiny SAPA byl pozorován konzistentní trend zlepšení ve výsledcích obou dotazníků. Tato pozorování podporují existující literaturu o pozitivním vlivu PP na kvalitu života onkologických pacientů. Systematické review a metaanalýza z roku 2022 potvrdily statisticky signifikantní zlepšení v oblastech kvality života, deprese a fyzického fungování u intervenčních skupin ve srovnání s kontrolní skupinou [41]. Studie Saarta et al. (2012) dospěla k názoru, že neexistují významné rozdíly mezi cvičícími a kontrolními skupinami v oblasti kvality života, což může být důsledkem nezaslepenosti studie. Dále bylo uvedeno, že dotazník EORTC QLQ C-30 je primárně určen pro pacienty v průběhu onkologické léčby, nikoli pro přeživší [42]. Zajímavé výsledky přinesla také systematické review Moshina et al. (2021), které analyzovalo dlouhodobou kvalitu života více než 6 000 pacientek po rakovině prsu. Studie nenašla statisticky signifikantní rozdíly v kvalitě života mezi těmito pacientkami a ženami bez historie rakoviny prsu [43], což naznačuje, že otázka zlepšení kvality života pomocí PP zůstává otevřená. Naše data také nejsou dostatečně signifikantní, aby mohla jednoznačně potvrdit předchozí závěry. V souladu s těmito zjištěními se zdá být vhodné sjednotit metody hodnocení kvality života, aby bylo možné lépe porovnávat výsledky různých studií a předejít rozdílným výsledkům způsobeným různými měřicími nástroji.

Dalším pozitivním přínosem PP by mohl být jejich dopad na kvalitu kostí u onkologických pacientů. Již článek z roku 1997 naznačil, že fyzická akti-

vita může sloužit jako preventivní opatření proti osteoporóze [37]. Avšak vědecký konsenzus ohledně tohoto efektu není jednotný. Systematické review a metaanalýza z roku 2018 nezaznamenaly důkazy o účinnosti PP na zlepšení BMD, přičemž byla kritizována heterogenita studií [38]. Naproti tomu studie z roku 2020 ukázala pozitivní vliv PP na BMD u pacientek s rakovinou prsu [26], což vyvolalo diskuzi o interpretaci výsledků [39]. Naše výsledky neposkytují definitivní odpověď na otázku vlivu PP na BMD, ale naznačují, že jakákoliv forma PP může pomoci předcházet výraznému snížení BMD. V našem vzorku byl největší pokles BMD zaznamenán u kontrolní skupiny ($-1,1\%$). Oproti tomu systematické review a metaanalýza z roku 2022 potvrdily zlepšení BMD v důsledku PP, bez ohledu na typ cvičení [40]. Zvláště bylo zdůrazněno, že PP po léčbě měly větší efekt na BMD kyčle než PP během léčby. Autoři poslední zmíněné studie upozorňují na nutnost opatrné interpretace výsledků vzhledem k omezením jejich výzkumu, jako je nedostatek dlouhodobých studií a heterogenita výzkumných souborů [40]. V souladu s těmito závěry nelze na základě našich dat jednoznačně potvrdit, že PP zvyšují BMD u pacientek podstupujících pohybový program ve srovnání s kontrolní skupinou.

Dosavadní výzkumy identifikují několik klíčových faktorů (vyšší věk, kratší doba od ukončení onkologické léčby, nedostatek sociální podpory, absence partnerského vztahu a nižší míra deprese [44]), které negativně ovlivňují motivaci a adherenci k PP, tzn. schopnost účastnic dodržovat předem stanovený PP co do počtu, frekvence, intenzity či délky TJ. Obvykle se průměrná adhezenční míra k PP pohybuje mezi 72% a 100% [45]. V naší studii byla na základě počtu absolvovaných TJ vypočítána průměrná adhezenční míra, která dosahovala spodní hranice výše zmíněného rozmezí. Konkrétně $76,67\%$ u lekcí jógy a $72,50\%$ u lekcí kombinovaného tréninku pro skupinu SAPA (průměr ze všech lekcí: $74,59\%$) a $70,83\%$ u lekcí jógy a $78,75\%$ u lekcí kombinovaného tréninku pro skupinu HAPA (průměr ze všech lekcí: $74,79\%$), přičemž adhezenční míra byla vyšší u lekcí jógy ($9,20$ z 11) ve

skupině s řízenou supervizí (SAPA), zatímco u lekcí kombinovaného tréninku byla nižší ($17,40$ z 24 lekcí). Oproti tomu skupina cvičící řízeně doma bez supervize (HAPA) prokázala opačný trend, nižší adhezenční míru u lekcí jógy ($8,50$ z 11) a vyšší u lekcí kombinovaného tréninku ($18,90$ z 24 lekcí). Pravděpodobně zvýšení individuálního přístupu může přispět k lepší adhezenční míře pacientů k PP [46]. Důležitým aspektem je také míra adherence po ukončení PP nebo supervize nad cvičením. Ačkoliv naše studie nezahrnovala follow-up, výsledky jiných studií naznačují, že supervize může být klíčová pro udržení adherence, s poklesem adhezenční míry ze $72 \pm 24\%$ během supervize na $43 \pm 40\%$ po 6 měsících bez dozoru [47].

Limitace výzkumného designu a jejich dopad na studii

V rámci předkládané studie jsme identifikovali několik limitujících faktorů, které mohly ovlivnit dosažené výsledky. Primárním a zásadním omezením byla absence randomizace, což mohlo mít dopad na míru adherence a způsobit redukcii počtu pacientek zahrnutých ve výzkumném souboru. Tento faktor úzce souvisí s dalším limitujícím prvkem, kterým byl nízký počet zúčastněných pacientek, pravděpodobně v důsledku omezeného počtu zapojených lékařů z Masarykova onkologického ústavu do procesu náboru. Intervenční studie obecně čelí omezením plynoucím z faktu, že jejich výsledky mohou být nepřímě ovlivněny jinými faktory, jako je životní styl či osobnostní charakteristiky. Přestože jsme se snažili tyto intervenující proměnné eliminovat, jejich potenciální dopad nelze zcela vyloučit. Jak bylo diskutováno, pro potvrzení získaných výsledků by bylo vhodné zahrnout do výzkumného protokolu follow-up. Z hlediska statistické metodologie by bylo vhodné provést power analýzu před zahájením náboru s cílem stanovit optimální velikost výzkumného souboru pro dosažení statistické významnosti testů a zodpovězení položených výzkumných otázek.

Závěr

Přestože výsledky naší studie nevykazují zcela konzistentní povahu, považujeme

jeme tuto práci za významný příspěvek k integraci pohybových programů do standardní péče o onkologické pacienty. Předkládaná studie představuje první krok směrem k implementaci těchto intervencí do běžné klinické praxe a věříme, že bude mít značný dopad jak z vědeckého, tak z humanitárního hlediska. Jsme si vědomi limitací našeho výzkumu, které byly diskutovány v předchozí kapitole. Pro budoucí směřování výzkumných aktivit v oblasti pohybových programů u onkologických pacientů navrhuje následující postupy. Zaprvé je vhodné zkoumat fyzické a psychické parametry pacientů již před stanovením diagnózy, což by poskytlo cenné informace o vlivu samotné onkologické léčby a následného pohybového programu. Dále je klíčové identifikovat subpopulaci onkologických pacientů, která by z pohybových programů profitovala nejvíce. Dalším zásadním bodem je zkoumání dlouhodobé udržitelnosti pohybových programů z hlediska adherence pacientů, praktické proveditelnosti a ekonomické efektivity. V neposlední řadě je esenciální získat přehled o současných postojích lékařů a pacientů k pohybovým programům, jejichž názory by mohly ovlivnit směřování budoucích výzkumných projektů. Je také důležité rozšířit povědomí o efektivitě pohybových programů mezi širokou veřejností, vč. patientských organizací.

Poděkování

Svoboda M., Hrnčířková I., Kůsová L., Kapounková, K., Halámková, J., Bazalová, P.

Podporující agentury a sponzoři: „Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21-09-00558. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.“

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://portal.med.muni.cz/clanek-583-epidemiologie-zhoubnych-nadoru-v-ceske-republice.html>.
2. Dušek L, Mužík J, Malúšková D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021; 149(4): 778–789. doi: 10.1002/ijc.33588.
4. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A et al. Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mor-

- ality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
6. Denmark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2381–2389. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2381.
7. Essue BM, Iragorri N, Fitzgerald N et al. The psychosocial cost burden of cancer: a systematic literature review. *Psychooncology* 2020; 29(11): 1746–1760. doi: 10.1002/pon.5516.
8. Fitch MI, Nicoll I, Lockwood G. Exploring the impact of physical, emotional, and practical changes following treatment on the daily lives of cancer survivors. *J Psychosoc Oncol* 2021; 39(2): 219–234. doi: 10.1080/07347332.2020.1848967.
9. Kapounková K, Hrnčířková I, Svoboda Z et al. Pohybová aktivita jako účinný prostředek nefarmakologické péče v onkologii. [online]. Dostupné z: <https://munipace.muni.cz/library/catalog/book/1954>.
10. Chřová M, Hrnčířková I, Šteřtková R et al. Effect of a 3-month exercise intervention on physical performance, body composition, depression and autonomic nervous system in breast cancer survivors: a pilot study. [online]. Dostupné z: <https://conference.fsp.muni.cz/media/3250415/proceedings-12th-conference.pdf>.
11. Chřová M, Bazalová P, Kapounková K et al. Cvičení pro pacientky po prodělané operaci prsu. [online]. Dostupné z: https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/5344.pdf/s-f5c9219b8d5b7_ts=1649063646.
12. Gebruers N, Camberlin M, Theunissen F et al. The effect of training interventions on physical performance, quality of life, and fatigue in patients receiving breast cancer treatment: a systematic review. *Support Care Cancer* 2019; 27(1): 109–122. doi: 10.1007/s00520-018-4490-9.
13. Hong BS, Lee KP. A systematic review of the biological mechanisms linking physical activity and breast cancer. *Phys Act Nutr* 2020; 24(3): 25–31. doi: 10.20463/pan.2020.0018.
14. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT et al. Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(6): 1252–1261. doi: 10.1249/MSS.0000000000001937.
15. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016; 176(6): 816–825. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1548.
16. Singh B, Spence RR, Steele ML et al. A systematic review and meta-analysis of the safety, feasibility, and effect of exercise in women with stage II–breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2018; 99(12): 2621–2636. doi: 10.1016/j.apmr.2018.03.026.
17. Spei ME, Samoli E, Bravi F et al. Physical activity in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. *Breast* 2019; 44: 144–152. doi: 10.1016/j.breast.2019.02.001.
18. Agostini D, Natalucci V, Baldelli G et al. New insights into the role of exercise in inhibiting mTOR signaling in triple-negative breast cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: e5896786. doi: 10.1155/2018/5896786.
19. Courneya KS, Friedenreich CM. Physical activity and cancer: an introduction. *Recent Results Cancer Res* 2011; 186: 1–10. doi: 10.1007/978-3-642-04231-7_1.
20. Friedenreich CM, Neilson HK, Farris MS et al. Physical activity and cancer outcomes: a precision medicine approach. *Clin Cancer Res* 2016; 22(19): 4766–4775. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0067.
21. Chen X, Zheng Y, Zheng W et al. The effect of regular exercise on quality of life among breast cancer survivors. *Am J Epidemiol* 2009; 170(7): 854–862. doi: 10.1093/aje/kwp209.
22. Höh JC, Schmidt T, Hübner J. Physical activity among cancer survivors – what is their perception and expe-

- rience? *Support Care Cancer* 2018; 26(5): 1471–1478. doi: 10.1007/s00520-017-3977-0.
23. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2198–2204. doi: 10.1200/JCO.2007.14.6217.
24. Chung JY, Lee DH, Park JH et al. Patterns of physical activity participation across the cancer trajectory in colorectal cancer survivors. *Support Care Cancer* 2013; 21(6): 1605–1612. doi: 10.1007/s00520-012-1703-5.
25. Salam A, Woodman A, Chu A et al. Effect of post-diagnosis exercise on depression symptoms, physical functioning and mortality in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Cancer Epidemiol* 2022; 77: 102111. doi: 10.1016/j.canep.2022.102111.
26. Boing L, de Carvalho Souza Vieira M, Moratelli J et al. Effects of exercise on physical outcomes of breast cancer survivors receiving hormone therapy – a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2020; 141: 71–81. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.022.
27. Campbell K, Winters-Stone K, Wiskemann J et al. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(11): 2375–2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116.
28. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. *Human Kinetics* 1998.
29. Scientific Research. IBM Corp. Released (2017) IBM SPSS statistics for Windows. [online]. Dostupné z: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2757659>.
30. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. [online]. Dostupné z: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcjgcllefdmkaaj/https://www.utstat.toronto.edu/brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf.
31. Dunlap WP. Generalizing the common language effect size indicator to bivariate normal correlations. *Psychological Bulletin* 1994; 116(3): 509–511. doi: 10.1037/0033-2909.116.3.509.
32. Buffart LM, Galvão DA, Brug J et al. Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps and future research directions. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(2): 327–340. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.06.007.
33. Buffart LM, Newton RU, Chinapaw MJ et al. The effect, moderators, and mediators of resistance and aerobic exercise on health-related quality of life in older long-term survivors of prostate cancer. *Cancer* 2015; 121(16): 2821–2830. doi: 10.1002/cncr.29406.
34. Kalter J, Kampshoff CS, Chinapaw MJ et al. Mediators of exercise effects on HRQoL in cancer survivors after chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48(10): 1859–1865. doi: 10.1249/MSS.0000000000000976.
35. Schwartz AL. Fatigue mediates the effects of exercise on quality of life. *Qual Life Res* 1999; 8(6): 529–538. doi: 10.1023/A:1008978611274.
36. Sweegers MG, Buffart LM, van Veldhuizen WM et al. How does a supervised exercise program improve quality of life in patients with cancer? A concept mapping study examining patients' perspectives. *Oncologist* 2019; 24(6): e374–e383. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0613.
37. Masi L, Bilezikian JP. Osteoporosis: new hope for the future. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42(4): 245–254.
38. Dalla VJ, Daly RM, Fraser SF. The effect of exercise on bone mineral density in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018; 29(2): 287–303. doi: 10.1007/s00198-017-4237-3.
39. Sánchez-Fernández A, Moran JM, Canal-Macias M. Review of the bone mineral density data in the meta-anal-

ysis about the effects of exercise on physical outcomes of breast cancer survivors receiving hormone therapy. *Maturitas* 2020; 141: 82. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.004.

40. Singh B, Toohey K. The effect of exercise for improving bone health in cancer survivors – a systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport* 2022; 25(1): 31–40. doi: 10.1016/j.jsams.2021.08.008.

41. Salam A, Woodman A, Chu A et al. Effect of post-diagnosis exercise on depression symptoms, physical functioning and mortality in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Cancer Epidemiol* 2022; 77: 102111. doi: 10.1016/j.canep.2022.102111.

42. Saarto T, Penttinen HM, Sievänen H et al. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res* 2012; 32(9): 3875–3884.

43. Moshina N, Falk RS, Hofvind S. Long-term quality of life among breast cancer survivors eligible for screening at diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2021; 199: 65–76. doi: 10.1016/j.puhe.2021.08.008.

44. Pinto BM, Trunzo JJ, Reiss P et al. Exercise participation after diagnosis of breast cancer: trends and effects on mood and quality of life. *Psychooncology* 2002; 11(5): 389–400. doi: 10.1002/pon.594.

45. Oldervoll LM, Kaasa S, Hjermstad MJ et al. Physical exercise results in the improved subjective well-

being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? *Eur J Cancer* 2004; 40(7): 951–962. doi: 10.1016/j.ejca.2003.12.005.

46. Paulo TRS, Rossi FE, Vezel J et al. The impact of an exercise program on quality of life in older breast cancer survivors undergoing aromatase inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17(1): 17. doi: 10.1186/s12955-019-1090-4.

47. Winters-Stone KM, Boisvert C, Li F et al. Delivering exercise medicine to cancer survivors: has COVID-19 shifted the landscape for how and who can be reached with supervised group exercise? *Support Care Cancer* 2022; 30(3): 1903–1906. doi: 10.1007/s00520-021-06669-w.

Schnitzlerovej syndróm – kazuistická séria

Schnitzler's syndrome – a case series

Bajer M.^{1,2}, Kapustová L.^{3,4}, Puteková S.^{1,2}, Blažíčková S.², Jeseňák M.^{3,4}

¹ Klinika vnútorného lekárstva FN Trnava a SZU a TU, Slovensko

² FZaSP, TU v Trnave, Slovensko

³ Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

⁴ Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

Súhrn

Východiská: Schnitzlerovej syndróm je získané autoinflamačné ochorenie so základom v poruche prirodzenej imunity. Podozrivým je proteín MyD88 – toll-like receptor zapojený do zápalovej kaskády vyúsťujúcej aj do zvýšenej sekrécie interleukínu-1 (IL-1), kľúčového cytokínu v patogenéze a klinickej manifestácii viacerých autoinflamačných stavov. Syndróm je pomenovaný po francúzskej kožnej lekárke Liliane Schnitzler, ktorá v roku 1972 opísala kazuistickú sériu pacientov s prejavmi urtikárie v spojení s monoklonálnou gamapatiou. V klinickom obraze dominujú prejavy chronickej urtikárie, pričom histologicky ide najčastejšie o neutrofilovú dermatózu. Nevyhnutným kritériom na zdefinovanie Schnitzlerovej syndrómu je monoklonálna gamapatia, pričom až v 90 % prípadov ide o monoklonálnu IgM gamapatiu. Zvyšná skupina pacientov má prítomnú gamapatiu v triede IgG. Z vedľajších kritérií potrebných na potvrdenie syndrómu podľa Strassburgskej klasifikácie je to zvýšená nešpecifická zápalová aktivita (elevácia sérového CRP, leukocytóza), morfológické zmeny na kostiach (verifikované hyperostotické či osteosklerotické zmeny skeletu na CT, scintigraficky, alebo PET/CT s použitím rádioaktívneho natrium fluoridu NaF18), bolesti kostí či artralgie. Pacienti sú vo zvýšenom riziku rozvoja lymfoproliferačného ochorenia ako Waldenströmovej makroglobulinémie alebo low-grade lymfómu (15–20 %). Rizikom je tiež rozvoj AA amyloidózy pri dlhodobej nekontrolovanej hyperinflamácii. Akútnou, život ohrozujúcou komplikáciou môže byť syndróm aktivovaných makrofágov. Vzhľadom na imunologickú podstatu ochorenia a eleváciu zápalových cytokínov je základom anticytokínová liečba. Najlepšie výsledky sú pozorované pri anakinre (antagonista receptora pre IL-1), inou možnosťou je eventúálne kanakinumab (monoklonálna protilátka proti IL-1b). Pozitívny efekt bol opisovaný aj pri inhibítoroch Brutonovej tyrozínkinázy. Kortikoidy a konvenčné imunosupresíva nie sú dostatočne efektívne. **Prípad:** V predkladanom texte prezentujeme formou kazuistickej série dve pacientky so Schnitzlerovej syndrómom s raritnejšími klinickými príznakmi a s diferencovanou odpoveďou na anticytokínovú liečbu. Cieľom autorov bolo informovať a zlepšiť povedomie o tomto vzácnom ochorení a jeho možnostiach liečby. **Záver:** Ochorenie je chronické, liečba je len symptomatická, ale vedie k ústupu klinických príznakov a dosiahnutiu kontroly nad zápalom. Riziko vzniku hematologickej malignity anticytokínová liečba pravdepodobne neovplyvňuje.

Kľúčové slová

autoimunita – autoinflamácia – monoklonálna gamapatia – Schnitzlerovej syndróm – urtikária

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Miroslav Bajer

Klinika vnútorného lekárstva
FN Trnava
Žarnova 11
917 02 Trnava
Slovensko

Obdržané/Submitted: 30. 10. 2024

Prijaté/Accepted: 22. 12. 2024

doi: 10.48095/ccko2025119

Summary

Background: Schnitzler's syndrome is an acquired autoinflammatory disease with a disorder in innate immune response. The suspect is the protein MyD88 – a toll-like receptor involved in the inflammatory cascade resulting in increased secretion of interleukin-1 (IL-1), a key cytokine in the pathogenesis and clinical manifestation of several autoinflammations. The syndrome is named after the French dermatologist Liliane Schnitzler, who described a case series of patients with manifestations of urticaria and monoclonal gammopathy in 1972. The clinical picture is characterized by chronic urticaria, histologically it is most often neutrophilic dermatosis. A necessary criterion for defining Schnitzler's syndrome is monoclonal gammopathy. In up to 90% of cases, it is monoclonal IgM gammopathy, the remaining group of patients has IgG gammopathy. Among the secondary criteria necessary to define the syndrome according to the Strasbourg classification, non-specific inflammatory activity is present in patients (elevation of CRP, leukocytosis), morphological changes on the bones (hyperostotic or osteosclerotic changes of the skeleton verified by CT, scintigraphy or PET/CT using radioactive sodium fluoride NaF18), bone pain or arthralgia. Patients are at an increased risk of developing a lymphoproliferative disease, especially Waldenström's macroglobulinemia or low grade lymphoma (15–20%). There is also a risk of the development of AA amyloidosis due to long-term uncontrolled hyperinflammation. Macrophage activating syndrome can be an acute life-threatening complication, as we describe in our patient. Considering the immunological nature of the disease and the elevation of inflammatory cytokines, the basis of treatment is anticytokine therapy. The best results are seen with anakinra (IL-1 receptor antagonist), possibly canakinumab (a monoclonal antibody against IL-1b). A positive effect was also described with Bruton's tyrosine kinase inhibitors. Corticoids and conventional immunosuppressants are not effective enough. **Case:** In this text, we present a case series of two patients with Schnitzler's syndrome with rare clinical symptoms. The authors' goal was to improve awareness of this rare hematoinflammatory disease and its treatment options. **Conclusion:** The disease is chronic, the treatment is only symptomatic, but can lead to the reduction of clinical symptoms. Anticytokine treatment probably does not affect the risk of hematological malignancy.

Key words

autoimmunity – autoinflammation – monoclonal gammopathy – Schnitzler's syndrome – urticaria

Úvod

Schnitzlerovej syndróm je chronické ochorenie spojené s nadmerným zápalovým procesom. Radí sa medzi získané autoinflamačné ochorenia s pravdepodobným základom v poruche regulácie prirodzenej imunity. Podozrivým je proteín MyD88 – toll-like receptor (TLR) zapojený do zápalovej kaskády vyúsťujúcej aj do zvýšenej sekrécie interleukínu-1 (IL-1), kľúčového cytokínu v patogenéze viacerých autoinflamačných ochorení. Autoinflamácie svojim

klinickým obrazom často pripomínajú klasické autoimunitné ochorenia, avšak bez detekcie špecifických či nešpecifických autoprotilátok. Podstatou autoinflamačných ochorení je dysregulovaná zápalová kaskáda a mechanizmy vrodennej imunity. Samotné autoinflamačné ochorenia boli opísané prvýkrát v roku 1999, kedy pracovná skupina okolo McDermotta diagnostikovala tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Popísali tak patofyziologický mechanizmus systémového

zápalového ochorenia pri absencii autoimunitných či iných známych mechanizmov, ktoré by ochorenie vyvolali a uviedol sa pojem autoinflamácia [1]. Úplne prvým ochorením z tohto spektra bola spomenutá v literatúre familiárna stredomorská horúčka (FMF), zmienená už v roku 1945 [2], ktorá je zároveň aj najčastejšou autoinflamáciou. V českej literatúre prvú publikáciu o Schnitzlerovej syndróme evidujeme z roku 2008, kde autori opisujú prípad pacienta po 14 rokoch trvajúcej diagnostike. Ako prvý v Českej republike bol tento pacient od roku 2007 liečený anakinrou [3]. Publikáciu od slovenských autorov zatiaľ nevidujeme. Schnitzlerovej syndróm je pomenovaný po francúzskej kožnej lekárke Liliane Schnitzler, ktorá v roku 1972 opísala kazuistickú sériu pacientov s prejavmi urtikárie v spojení s detekciou monoklonálnej gamapatie. V klinickom obraze dominujú prejavy chronickej urtikárie (eventuálne skôr urticaria-like prejavy, vzhľadom na absenciu pruritu sprevádzajúceho klasické formy urtikárie), pričom histologicky ide najčastejšie o neutrofilovú dermatózu. Nevyhnutným kritériom na potvrdenie Schnitzlerovej syndrómu je monoklonálna gamapatia, pričom až v 90 % prípadov ide o monoklonálnu IgM gamapatiu. Zvyšná skupina pacientov má prítomnú gama-

Tab. 1. Strassburské kritériá pre Schnitzlerovej syndróm [19].

Obligatórne kritériá

urtikariálny raš

monoklonálna gamapatia IgM alebo IgG

Minoritné kritériá

rekurentná horúčka (> 38 °C, bez inej príčiny)

morfologické zmeny na kostiach (RTG, scintigraficky alebo PET/CT verifikované)

s/bez bolesti kostí

neutrofilová dermatóza potvrdená v kožnej biopsii

elevácia CRP (> 30 mg/l)

leukocytóza (neutrofily > 10 000/μl)

Definitívna diagnóza: 2 obligatórne kritériá a 2 minoritné kritériá (pri IgM gamapatii) alebo 3 minoritné kritériá (pri IgG gamapatii)

Pravdepodobná diagnóza: 2 obligatórne kritériá a 1 minoritné kritérium (pri IgM gamapatii) alebo 2 minoritné kritériá (pri IgG gamapatii)



Obr. 1. Vaskulitické zmeny na koži dolných končatín u pacientky č. 1 (použitie so súhlasom pacientky, archív autorov).



Obr. 2. Vaskulitické zmeny na koži dolných končatín u pacientky č. 1 (použitie so súhlasom pacientky, archív autorov).

patiu v triede IgG. Z vedľajších kritérií potrebných na potvrdenie diagnózy Schnitzlerovej syndrómu podľa Strassburgskej klasifikácie (tab. 1) je prítomná u pacientov ešte zvýšená nešpecifická zápalová aktivita (elevácia sérového CRP, leukocytóza), bolesti kostí či artralgie a hyperostotické či osteosklerotické zmeny na kostiach, prípadne v kombinácii s osteolytickými zmenami. Kostné zmeny je nutné verifikovať pomocou CT vyšetrenia, ktoré je senzitívnejšou metódou ako klasické RTG. Možnosťou je scintigrafia skeletu s použitím technecium pyrofosfátu, najsenzitívnejšou metódou sa javí detekcia novotvorby osteoidu a hydroxyapatitu pomocou PET/CT zobrazenia s použitím rádioaktívneho natrium fluoridu NaF18 ako rádiofarmaka, nie však klasické FDG-PET/CT. Pacienti sú vo zvýšenom riziku rozvoja lymfoproliferatívneho ochorenia, najmä Waldenströmovej makroglobulinémie alebo low-grade lymfómu (15–20 %). Spojenie medzi Schnitzlerovej syndrómom a Wal-

denströmovou makroglobulinémiou je zaujímavé. Až 90 % pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou vykazuje somatickú mutáciu L265P v géne MYD88. Ak je táto mutácia prítomná v B lymfocytoch, riadi rozvoj lymfoidnej malignity cez toll-like receptorovú signálnu cestu. MYD88 je tiež riadiacim proteínom pri aktivácii receptora pre IL-1 [4]. Uvedená mutácia bola opísaná u 9 z 30 pacientov so Schnitzlerovou syndrómom, takže sa nezdá byť jediným mechanizmom vzniku ochorenia [5]. Iným rizikom pri dlhodobej nekontrolovanej hyperinflamácii je tiež rozvoj AA-amyloidózy, pričom sa ukladá amylopectid A, čo môže súvisieť aj s oddiaľovaním nasadenia správnej liečby pri nesprávnej diagnóze. Zaujímavé je, že amyloidóza ľahkých reťazcov – primárna amyloidóza, ktorá je spojená s mnohopočetným myelómom, lymfómom alebo Waldenströmovou makroglobulinémiou, nebola zaznamenaná u pacientov so Schnitzlerovej syndrómom, napriek

pretrvávaniu monoklonálnej gamapatie v priebehu ochorenia počas liečby [6]. Akútnou, život ohrozujúcou komplikáciou, ako uvádzame aj u našej pacientky, môže byť syndróm aktivovaných makrofágov (macrophage activation syndrome – MAS). Ide o závažný hyperinflamačný stav, ktorý môže komplikovať viacero stavov, vrátane autoinflamačných ochorení. Vzhľadom na imunologickú podstatu ochorenia a eleváciu zápalových cytokínov – najmä IL-1 či IL-6, je základom liečby u pacientov anticyklokinová liečba. Najlepšie výsledky sú pozorované pri anakinre (antagonista receptora pre IL-1), inou možnosťou je eventuálne kanakinumab (monoklonálna protilátka proti IL-1b). Pozitívny efekt bol opisovaný aj pri ibrutinibe (inhibitor Brutonovej tyrozínkinázy). Kortikoidy a konvenčné imunosupresíva ako cyklofosamid či cyklosporín nie sú dostatočne efektívne, pri miernom priebehu ochorenia môže mať efekt kolchicín [7]. Ochorenie je chronické, liečba je



Obr. 3. Urtikariálne prejavy na koži horných končatín u pacientky č. 1 (použité so súhlasom pacientky, archív autorov).



Obr. 4. Urtikariálne prejavy na koži brucha u pacientky č. 1 (použité so súhlasom pacientky, archív autorov).

len symptomatická, ale vedie k ústupu klinických príznakov. Riziko vzniku hematologickej malignity anticytokínová liečba pravdepodobne neovplyvňuje.

Cieľ a metóda

Formou prvej kazuistiky prezentujeme ojedinelý klinický prípad pacientky, u ktorej sa Schnitzlerovej syndróm manifestuje závažným hyperinflamačným stavom a časový odstup od prvých príznakov po správne stanovenie diagnózy a efektívnej liečby bol takmer 15 rokov. Raritnou je pacientka aj vzhľadom na prítomnosť monoklonálnej gamapatie triedy IgG, pričom prítomný je dokonca zdvojený paraproteín IgG kappa. Druhá kazuistika dokumentuje pacientku so Schnitzlerovej syndrómom s typickými klinickými príznakmi, ale s diagnostickým omeškaním približne 10 rokov.

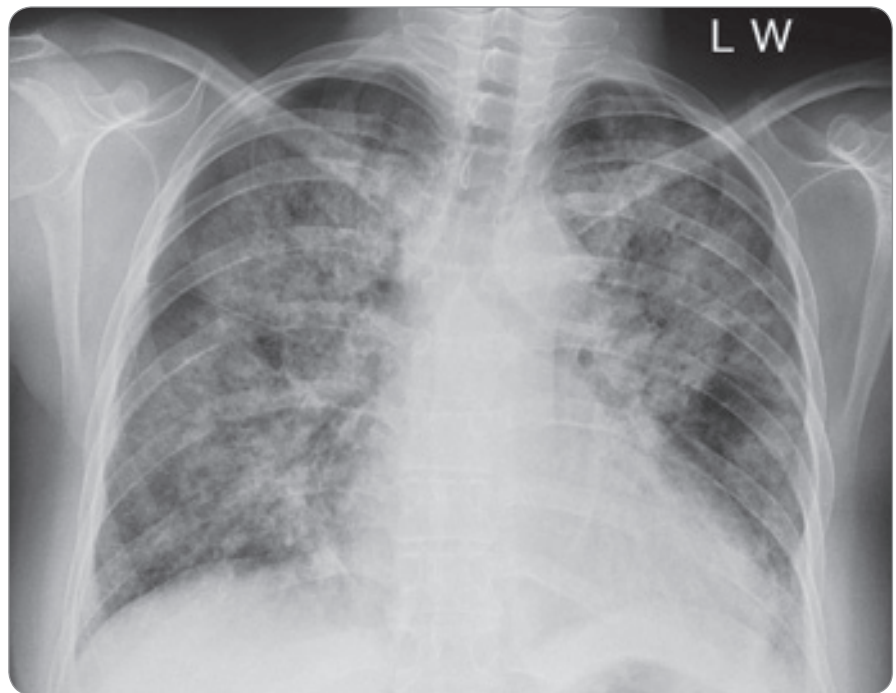
Opis kazuistického prípadu 1

Pacientka bola vyšetrená na Ambulancii klinickej imunológie a alergológie

Fakultnej nemocnice Trnava prvýkrát v roku 2021 ako 37-ročná. Od prvého roku života bola sledovaná s diagnózou chronickej tubulointerstiálnej nefritídy, pričom prvýkrát bola vyšetrená hematológom v roku 2007 pre vysoké IgG, v krvnom obraze bola prítomná tiež trombocytóza. Hematológom bol stav hodnotený ako polyklonálna gamapatia a reaktívne zmeny v krvotvorbe. Pre pridružené bolesti kostí a kĺbov od roku 2016 bola vyšetrená v roku 2017 reumatológom, pričom stav bol hodnotený ako seropozitívna reumatoidná artritída. V laboratórnom obraze bola perzistujúca zvýšená zápalová aktivita – mierne zvýšený CRP, vysoký reumatoidný faktor (RF). Reumatológom bola nasadená liečba metotrexátom a pre zhoršenie stavu aj systémové kortikoidy (40 mg prednison denne *per os*), ale bez efektu. Pre neuspokojivý stav bola pacientka vyšetrená opakovane v Národnom ústave reumatických chorôb, stav bol následne prehodnotený ako Sjögrenov syndróm

vzhľadom na pozitívne autoprotilátky SS-A a SS-B, prítomná bola hypokomplementémia C3 a C4. Do liečby boli pridané antimalariká, ale stav bol bez zlepšenia či skôr s tendenciou k zhoršeniu. Pacientka bola prvýkrát vyšetrená na našej imunologickej ambulancii v roku 2021 s diagnózou chronickej žihľavky. Urtikária bola anamnesticky trvajúca od roku 2017 a objavila sa počas tehotenstva. Prejavy urtikárie boli denné, s výnimkou tváre celotelové, dominujúce najmä na dolných končatinách. Zaujímavými sú makroskopicky dve rozdielne typy žihľavky, na dolných končatinách až sýtočervenej a fialovej farby, imponujúce vaskulitického charakteru (obr. 1, 2), či klasickéjšie urtikariálne prejavy dominujúce na ostatných častiach tela (obr. 3, 4). Pacientka udávala pocit skôr pálenia ako svrbenia. V klinickom obraze okrem žihľavky a artralgií boli prítomné aj recidivujúce bolesti brucha. V roku 2021 bola pacientka približne s mesačnou periodicitou, celkovo 7x, vyšetrovaná na ambu-

lanciách urgentného príjmu so záverom akútnej gastroenteritídy. Gastrointestinálne ťažkosti vždy odoznali približne po 3 dňoch na symptomatickej liečbe. Laboratórne pretrvávala zvýšená zápalová aktivita – zvýšený CRP (10–29 mg/l; norma (N): 0–5), CRP vo fyziologickej hodnote sme u pacientky za posledných 5 rokov ani v dokumentácii nezaznamenali. V krvnom obraze prítomná opakovane tiež leukocytóza s neutrofiliou a trombocytózou. V biochemických parametroch ďalej prítomný vysoký sérový amyloid A (73,10 mg/l; N: 0–6,4), vysoký RF (81–295 IU/ml; N: 0–15), zníženie C3 (0,35–0,56 g/l; N: 0,9–1,8) a C4 (0,03–0,07 g/l; N: 0,1–0,4) komplementu, pozitívna autoprotilátková aktivita SS-A a SS-B. V paneli špecifických IgE bola zaznamenaná pozitivita pre alergény plesní (bez súvisu s klinickými ťažkosťami). Pre pridruženú generalizovanú lymfadenopatiu a fluidotorax bola v roku 2021 pacientka prijatá na diagnostickú hospitalizáciu na Kliniku vnútorného lekárstva FN Trnava. Počas hospitalizácie bola realizovaná biopsia lymfatickej uzliny, kde prítomná nešpecifická etiologicky nepríznačná lymfadenitída, v kostnej dreni bola atypická malobunková B-lymfoproliferácia nejasnej etiologie (do 10 %). S podozrením na autoinflamačný charakter ťažkostí bola následne pacientka odoslaná do Centra pre periodické horúčky (expertízne pracovisko Ministerstva zdravotníctva SR pre zriedkavé ochorenia) v Univerzitnej nemocnici v Martine. Tam v hematologickom náleze prítomný zdvojený paraproteín triedy IgG kappa. Realizované bolo genetické vyšetrenie na vrodené monogénové autoinflamačné ochorenia (panel vybraných génov) s negatívnym nálezom. V októbri 2022 bola pacientka akútne hospitalizovaná na Klinike vnútorného lekárstva FN Trnava pre zápalový syndróm s dyspnoe, urtikáriou, lymfadenopatiou a vysokými febrilitami. V laboratórnych parametroch vysoká elevácia CRP (319 mg/l; N: 0–5), IL-6 (55,8 pg/ml; N: 0–4,4) fibrinogénu (7,18 g/l; N: 1,8–3,5). Pre riziko z omeškania bola nasadená antibiotická empirická liečba, reumatológom bol stav hodnotený ako vzplanutie systémovej choroby spojiva – suspektný systé-



Obr. 5. RTG snímka hrudníka – syndróm akútnej dychovej tiesne u pacientky č. 1 (archív autorov).

mový lupus erythematosus, preto bola vzhľadom na akútny stav a nepriaznivý klinický obraz ordinovaná pulzná kortikoterapia a cyklofosamid. Stav však naďalej progredoval, na RTG hrudníka bol prítomný obraz syndrómu akútnej dychovej tiesne (ARDS) (obr. 5) a stav bol vyhodnotený ako syndróm aktivovaných makrofágov v rámci overlapu autoimunity a autoinflamácie. Z tohto dôvodu bola podávaná 7 dní anakinra s výrazným zlepšením stavu, poklesom zápalovej aktivity a možnosťou demitácie pacientky. Stav sme po splnení Strassburgských kritérií uzatvorili ako Schnitzlerovej syndróm. Dočasne bola pacientke na skúšku vydaná anakinra, ktorú s dobrým efektom aplikovala systémom podľa potreby pri bolestiach brucha s hyperpyrexiami. Následne bola nastavená na liečbu kanakinumabom (v dávke 150 mg a neskôr 300 mg subkutánne raz za 4 týždne), pri ktorej bolo však pozorované len čiastočné zlepšenie stavu. V menšej miere pretrvávala urtikária a aj bolesti kĺbov a kostí, bez zmeny perzistovala elevácia zápalovej aktivity. Bolesti brucha pretrvávali cyklicky rekurentne mesačne a bolo nutné aj opakované podávanie anakinry. Vzhľadom na parciálny efekt kanakinumabu bola ná-

sledne zrealizovaná zmena liečby na pravidelné podávanie anakinry s dobrým efektom. Aktuálne si pacientka dávkuje anakinru v dávke 100 mg subkutánne obdeň v domácom prostredí, pričom v prípade pocitu vzplanutia ochorenia si prechodne dávkovanie navyšuje na denné, raz za čas vyžaduje podávanie aj 2× denne. Pri tejto liečbe nemá takmer žiadne klinické ťažkosti. Laboratórne parametre dokumentujeme v tab. 2.

Opis kazuistického prípadu 2

Pacientka bola prvýkrát vyšetrená v Centre pre periodické horúčky v Univerzitnej nemocnici v Martine v roku 2021 vo veku 74 rokov. Pacientka bola v tom čase dispenzarizovaná pre viacere chronické diagnózy (anamnesticky DM 1. typu na diéte a perorálnych anti-diabetikách, chronická tubulointerstiálna nefritída / chronická choroba obličiek 1 podľa klasifikácie Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), vredová choroba gastroduodena, suspektný adenóm nadobličky I. sin. bez sekrečnej aktivity, polyp rekta a sigmy, chronická obštrukčná choroba pľúc v remisii, v minulosti bola vzhľadom na pozitivitu testu interferon- γ release assay (IGRA) preliečená antituberkulotikami).

Tab. 2. Laboratórne parametre u pacientky č. 1 na pred liečbou a na anticytokínovej liečbe.

Laboratórne parametre	V čase prvovýšetrenia (07/2021)	Aktuálne na liečbe (09/2024)
CRP (mg/l; N: 0–5)	23,9	20,15
prokalcitonín (µg/l; N: 0–0,5)	0,4	0,13
SAA (mg/l; N: 0–6,4)	36	40
IL-6 (pg/l; N: 0–7,0)	33	8,9
leukocyty (10 ⁹ /l; N: 3,9–10,0)	5,20	7,3
hemoglobín (g/l; N: 120–155)	103	106
trombocyty (10 ⁹ /l; N: 140–400)	724	564
neutrofilly (10 ⁹ /l; N: 1,4–6,5)	2,91	2,86
lymfocyty (10 ⁹ /l; N: 1,2–3,4)	1,93	1,99
monocyty (10 ⁹ /l; N: 0,2–1,2)	0,11	0,11
eozinofily (10 ⁹ /l; N: 0,0–0,8)	0,09	0,11
bazofily (10 ⁹ /l; N: 0,0–0,15)	0,01	0,01
IgM (g/l; N: 0,48–2,26)	1,36	1,17
IgA (g/l; N: 0,22–2,53)	2,87	2,55
IgG (g/l; N: 3,41–19,6)	34,56	35,52

IL-6 – interleukín 6, N – norma, SAA – sérový amyloid A

Rovnako roky bola dispenzarizovaná hematológom pre monoklonálnu gamapatiu nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) a dermatológom pre chronickú idiopatickú urtikáriu nereagujúcu na liečbu antihistaminikami a kortikoidmi. U pacientky boli počas života realizované viaceré chirurgické výkony (stav po tonzilektómii, cholecystektómii, hysterektómii, appendektómii a operácii štítnej žľazy). Opakovane realizovaná kolonoskopia s negatívnym nálezom, pre lymfadenopatiu aj biopsia lymfatických uzlín s negatívnym nálezom. Vyšetrenie širokého panelu autoprotilátok bolo opakovane negatívne. V čase prvovýšetrenia pacientka prichádza pre 10 rokov trvajúce ťažkosti v zmysle chronickej urtikárie, exantému, bolesti kostí a kĺbov a nešpecifických celkových príznakov (akcentácia únavy počas febrilného ataku). Urtikária sa objavovala typicky bez pruritu, skôr pacientka opisovala pocit pálenia. V ostatnom klinickom obraze boli prítomné horúčky, hmotnostný úbytok, slabosť, únava, vertigo, artral-

gia a bolesti kostí. Pre nález monoklonálnej gamapatie IgM – elevácia voľných reťazcov kappa (28,14 mg/l; N: 3,30–19,40; index kappa/lambda 2,20) v kontexte celkových klinických príznakov boli splnené kritériá pre Schnitzlerovej syndróm. Pacientka bola následne nastavená na liečbu anakinrou v prvej línii v dennej aplikácii (100 mg s.c. à 24 hod.). Doplnili sme genetické vyšetrenie celého klinického exómu – bez nálezu patogénnej mutácie v asociácii so stavom a ťažkosťami pacientky. Laboratórny obraz vybraných parametrov pri prvom vyšetrení a ich zmeny počas liečby anakinrou dokumentujeme v tab. 3. U pacientky na liečbe anakinrou po treťom podaní takmer kompletne vymizli kožné klinické príznaky. Pri snahe o redukciu dávky (podávanie v režime 100 mg s.c. à 48 hodín) sme zaznamenali relaps klinických ťažkostí, preto pokračujeme v dennom podávaní. Pacientka sa má aktuálne klinicky veľmi dobre, liečbu toleruje bez lokálnych nežiadúcich účinkov, príznaky sú minimálne, laboratórny nález stabilný, zápalová aktivita je nega-

tívna. Pacientka je pravidelne dispenzarizovaná aj hematológom, zatiaľ bez progresie do onkologického ochorenia. Komplikácie v zmysle rozvoja MAS sme u tejto pacientky nezaznamenali.

Diskusia

Autoinflamačné ochorenia sa stále radia medzi vzácne ochorenia, aj keď diagnostika vzhľadom na špecializované centrá a dostupnosť genetického vyšetrenia napreduje a počet pacientov aj pomenovaných nových ochorení pribúda. Autoinflamačné ochorenia môžeme rozdeliť na monogénové, u ktorých je známa a dokázateľná mutácia, a na ochorenia komplexné, kde táto mutácia známa nie je a predpokladá sa polygénová etiológia. Monogénové autoinflamácie sa diagnostikujú na základe genetického vyšetrenia s dokázaním definovanej mutácie, komplexné autoinflamácie podľa akceptovaných medzinárodných kritérií. Väčšina autoinflamácií sa manifestuje už v detskom veku, iba malý počet autoinflamačných ochorení sa manifestuje až v dospelosti. Typickým príkladom monogénového autoinflamačného ochorenia detského veku je HyperIgD syndróm a CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome), príkladom komplexného ochorenia detského veku je PFAPA (periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndróm. Z monogénových chorôb v dospelosti spomeňme VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory somatic syndrome) syndróm, z komplexných autoinflamácií v dospelosti Stillova choroba dospelých (adult onset Still's disease – AOSD)) a Schnitzlerovej syndróm. S variabilným výskytom ako v detstve, tak aj v dospelosti, je TRAPS alebo FMF [8]. Dve zo spomenutých ochorení s prvou manifestáciou v dospelosti sú reumatologickou literatúrou radené do skupiny autoinflamačných ochorení, hematologickou literatúrou do skupiny krvných ochorení, nakoľko sú pravidelne sprevádzané hematologickými laboratórnymi zmenami. Jedná sa v prvom rade o Schnitzlerovej syndróm, ktorý je hematologickou literatúrou zaradený medzi gamapatie, pretože je pravidelne sprevádzaný monoklonálnym imunoglobulínom. Druhou

autoinflamačnou chorobou, ktorá patrí do skupiny hematologických ochorení typu myelodysplastického syndrómu, je VEXAS syndróm. Schnitzlerovej syndróm je raritné ochorenie s významným negatívnym vplyvom na kvalitu života. Do roku 2022 bolo celkovo na svete známych približne 300 pacientov [6]. Ochorenie je však v skutočnosti pravdepodobne významne poddiagnostikované. Už v práci z Mayo Clinic v USA autori uvádzajú, že v rokoch 1972–2010 mali diagnostikovaných iba 16 pacientov so Schnitzlerovej syndrómom. V sledovaní však mali 4 103 pacientov s monoklonálnou gamapatiou triedy IgM nejasného významu (MGUS-IgM) za účelom včasnej identifikácie prípadnej transformácie do Waldenströmovej makroglobulinémie. V tejto skupine pacientov vykonali skríning Schnitzlerovej syndrómu a odhalili ďalších 46 nerozpoznaných prípadov. Tento počet teda takmer trojnásobne prevyšoval počet diagnostikovaných prípadov. Išlo o pacientov, ktorý dlhobnejšie udávali najmä febrílie či subfebrílie (54 %) a/alebo bolesti kostí a kĺbov (78 %), k správne dodiagnostikovaniu to však hematológov nevedlo, nakoľko o vzácnom Schnitzlerovej syndróme pravdepodobne ani nevedeli. Autori tejto zatiaľ najväčšej analýzy prišli k záveru, že Schnitzlerovej syndróm môže byť vyjadrený až u 1,5 % pacientov s MGUS typu IgM či Waldenströmovou makroglobulinémiou [9]. My len dodávame, že sa nesmie zabúdať ani na pacientov pri Schnitzlerovej syndróme s raritnejšou monoklonálnou gamapatiou IgG. Problematická diagnostika s dlhým diagnostickým omeškaním od vzniku ťažkostí po správnu diagnózu a adekvátnu terapiu ohrozuje pacienta aj priamo na živote. Pacienti totiž bývajú s nejasnou, eventuálne nesprávnou reumatickou diagnózou, liečení rozličnými imunosupresívami bez podstatného efektu, navyše s rizikom aj závažných komplikácií navodených liečbou. My v našich kazuistikách opisujeme prípady dvoch žien, pričom v dostupných prácach pomer pacientov v kazuistikách je 1,6 : 1 v prospech mužov [10]. U našej pacientky v prvej kazuistike čas, ktorý uplynul od prvého hematologického vyšetrenia v roku 2007 s nálezom hyper-

Tab. 3. Laboratórne parametre u pacientky č. 2 pred liečbou a na anticytokínovej liečbe.

Laboratórne parametre	V čase prvovýšetrenia (03/2021)	Aktuálne na liečbe (04/2023)
CRP (mg/l; N: 0–5)	6,8	0,5
prokalcitonín (µg/l; N: 0–0,5)	0,02	0,02
SAA (mg/l; N: 0–6,4)	3,22	3,22
IL-6 (pg/l; N: 0–7,0)	7,26	1,93
alfa-1 kyslý glykoproteín (g/l; N: 0,4–1,2)	1,13	0,64
leukocyty (10 ⁹ /l; N: 3,9–10,0)	12,7	7,3
hemoglobín (g/l; N: 120–155)	141	139
trombocyty (10 ⁹ /l; N: 140–400)	375	263
neutrofilly (10 ⁹ /l; N: 1,4–6,5)	9,31	3,28
lymfocyty (10 ⁹ /l; N: 1,2–3,4)	2,09	2,80
monocyty (10 ⁹ /l; N: 0,2–1,2)	0,81	0,64
eozinofily (10 ⁹ /l; N: 0,0–0,8)	0,36	0,51
bazofily (10 ⁹ /l; N: 0,0–0,15)	0,09	0,08
IgM (g/l; N: 0,48–2,26)	19,58	18,10
IgA (g/l; N: 0,22–2,53)	1,209	
IgG (g/l; N: 3,41–19,6)	9,87	
FW (1. hodina / 2. hodina)	68/78 mm	
FW – sedimentácia erytrocytov, N – norma		

gamaglobulinémie triedy IgG do stanovenia diagnózy Schnitzlerovej syndrómu a nasadenie cielenej liečby (anakinra) s významným zlepšením stavu pacientky, trval 15 rokov. Pacientka nasadenú liečbu od reumatológa navyše zle tolerovala, stav sa jej pri niektorých liekoch dokonca zhoršoval (pri metotrexáte pre zvažovanú reumatoidnú artritídu bola pozorovaná progresia kĺbových aj gastrointestinálnych ťažkostí, pri kortikoidoch cushingoidný habitus a liečba bola bez klinického efektu). Ďalším zaujímavým faktom je relatívne mladý vek našej pacientky, keďže Schnitzlerovej syndróm sa častejšie manifestuje vo vyššom veku. Väčšina pacientov je diagnostikovaná okolo 50 roku života [10], pričom v literatúre nachádzame údaj o najmladšom pacientovi vo veku 27 rokov [11]. Diagnostickým prob-

lémom u našej pacientky bola aj od roku 2007 prítomná hypergamaglobulinémia IgG, pričom hematológom bol nález opakovane hodnotený ako polyklonálna gamapatia, na inom pracovisku sa však v roku 2023 potvrdila monoklonálna gamapatia IgG, prítomný bol dokonca zdvojený paraproteín triedy IgG kappa, čo pravdepodobne mohlo spôsobiť predchádzajúce nesprávne laboratórne závery. Navyše, polyklonálne gamapatie sprevádzajú rozličné chronické zápalové stavy, vrátane niektorých infekčných, autoinflamačných či klasických reumatických ochorení [12]. Monoklonálna gamapatia v triede IgG je navyše pri Schnitzlerovej syndróme raritná. Podľa recentnej štúdie 281 pacientov so Schnitzlerovej syndrómom je monoklonálny IgM prítomný u väčšiny pacientov (94 %), pričom ľahký reťazec kappa je

prevažne zošikmený (85 %) a IgG tvorí len menšinu prípadov (6 %) [13]. Pacientka bola tiež častou návštevníčkou chirurgického a interného urgentného príjmu pre závažné akútne bolesti brucha, ktoré boli opakovane hodnotené ako akútna gastroenteritída, bez nálezu náhlej príhody brušnej. Nápadnou bola približne mesačná periodicitá ťažkostí. Z dostupných prác abdominalgie u pacientov so Schnitzlerovej syndrómom neboli opísané často, ale môžu sa v klinickom obraze vyskytovať [14]. Pred nastavením na biologickú liečbu bola u pacientky dlhodobá nutná aj analgetická liečba pre pretrvávajúce až imobilizujúce bolesti kĺbov, kostí aj brucha, tiež infúzna liečba cestou domácej ošetrovateľskej starostlivosti. U pacientky bola tiež potrebná opakovane akútna hospitalizácia, v roku 2021 pre torpídne hnačky, lymfadenopatiu, v roku 2022 pre vysoké febrility, artralgie a dyspnoe, pričom stav vyústil až do závažnej hyperinflammácie s obrazom MAS a ARDS, či v roku 2023 pre febrility, zhoršenie kožného výsevu a artralgie. U pacientky sme prechodne indikovali liečbu kanakinumabom najskôr v dávkovaní 150 mg mesačne, následne pre nedostatočný efekt 300 mg mesačne, uvedená liečba ale viedla len k čiastočnej úprave klinického stavu pacientky, najmä ústupu chronickej žihľavky, ale pretrvávali limitujúce artralgie, pričom sa stupňovali najmä na obdobie, kedy už pravdepodobne doznieval účinok kanakinumabu, tj. najmä posledný týždeň pred ďalším podaním. Z tohto dôvodu, ako aj v kontexte priaznivej terapeutickú odpovede na epizodicky podávanú anakinru pred liečbou kanakinumabom, sme sa rozhodli pacientku nastaviť na anakinru s pravidelným podávaním. Na porovnanie s literatúrou, pacient so Schnitzlerovej syndrómom liečený kanakinumabom v schéme 150 mg každých 8 týždňov dosiahol remisiu ochorenia do 24 hodín od podania, pričom ku koncu 8 týždňového intervalu sa objavovali prvé kožné lézie [15]. Iní pacienti liečení kanakinumabom boli v remisii do objavenia sa prvých príznakov priemerne 72 dní po poslednej dávke [16]. Od nastavenia biologickej liečby anakinrou a vysadenia kortikoidov naša pacientka nebola vy-

šetrená na urgentnom príjme, nebola hospitalizovaná, upravila sa chronická urtikária, minimalizovali sa bolesti kĺbov, svalov a kostí a odozneli periodické bolesti brucha. Pacientka si anakinru podáva s.c. v dávke 100 mg obdeň, pričom v prípade subjektívneho pociťovania zhoršenia ťažkosti (flare-up ochorenia) si navýši podávanie na denné, výnimočne vyžaduje podanie 2× denne. Diagnostický problém u pacientky spôsobujú aj vysoko pozitívne autoprotilátky anti-SS-A a anti-SS-B, ktoré bývajú pozitívne najmä pri systémových autoimunitných ochoreniach ako systémový lupus erythematosus a Sjögrenov syndróm. Ani u našej pacientky ale nie je výlučený overlap autoimunity a autoinflammácie, čo by vysvetlilo závažný priebeh ochorenia. Pacientka však na klasickú liečbu autoimunity dobre nereaguje, bez efektu boli podávané kortikoidy, cyklofosamid, metotrexát, hydrochlorochín, nesteroidné antiflogistiká. V rámci diferenciálnej diagnostiky pri uvedenom priebehu ochorenia treba zvažovať najmä AOSD, kryopyrinopatie (ale diagnóza prakticky vylúčená genetickým vyšetrením) a rôzne urtikariálne vaskulitídy, najmä hypokomplementový typ [17]. V druhej kazuistike rovnako pozorujeme významné diagnostické oneskorenie, správna diagnóza v tomto prípade bola stanovená po 10 rokoch. Aj u tejto pacientky podávanie biologickej liečby viedlo k ústupu klinických ťažkostí. Hematologickú malignitu sme zatiaľ u našich pacientiek nezaznamenali, niektoré menšie práce naznačujú zvýšené riziko vzniku malignity pri monoklonálnej gamopatii IgG [18].

Záver

Diagnostika Schnitzlerovej syndrómu je zložitá a vzhľadom na absenciu jednoznačného laboratórneho markeru, ktorý by diagnózu potvrdil, aj zdĺhavá. Navyše, o raritných ochoreniach je aj v lekárskej obci stále nízke povedomie. Ak diagnózu nepoznáte, nemôžete ju správne stanoviť. Ako uvádzame vyššie, aj na takom pracovisku ako je Mayo Clinic, bol Schnitzlerovej syndróm značne poddiagnostikovaný. Široká je aj diferenciálna diagnostika, kde je nutné vylúčiť ochorenia nielen zo spektra autoimunit-

ných a autoinflamačných. Myslieť treba pri hyperinflamačných stavoch aj na poškodenia parainfekčné či paraneoplastické. Prístup k pacientovi je multiodborový, pričom dominantnú úlohu hrajú imunoalergológ a hematológ. Okrem monoklonálnej gamopatie sú totiž pacienti až v 20 % ohrození rozvojom hematologickej malignity. Pri chronickej žihľavke sú často pacienti odosielaní imunoalergológovi alebo dermatológovi. Aj naša pacientka z prvej kazuistiky nekonzumovala dlhé roky mlieko s presvedčením, že ide o alergiu na bielkovinu kravského mlieka. Najdôležitejším aspektom správnej diagnózy je následne začatie správnej liečby. Moderné biologiká ako anakinra či kanakinumab významne zlepšili kvalitu života ako aj prognózu pacientov s touto raritnou diagnózou a umožňujú dosiahnutie kontroly nad ochorením u väčšiny z nich.

Literatúra

- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97(1): 133–144. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7.
- Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Gastroenterology* 1949; 12(2): 234–347.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Schnitzler syndrome – report on a fourteen-year course of the disease and an overview of information on the disease. *Vnitr Lek* 2008; 54(12): 1140–1153.
- Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology* 2019; 58 (Suppl 6): vi31–vi43. doi 10.1093/rheumatology/kez448.
- Varetti M, Arcaini L, Zibellini S et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013; 121(13): 2522–2528. doi: 10.1182/blood-2012-09-457101.
- Cong-Qiu C. Schnitzler syndrome and Schnitzler-like syndromes. *Chin Med J* 2022; 135(10): 1190–1202. doi: 10.1097/CM9.0000000000002015.
- Braud A, Lipsker D. Schnitzler syndrome: insights into its pathogenesis, clinical manifestations, and current management. *Biomolecules* 2024; 14(6): 646. doi: 10.3390/biom14060646.
- Betrains A, Staels F, Schrijvers R et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev* 2021; 20(4): 102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774.
- Jain T, Offord CP, Kyle RA et al. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica* 2013; 98(10): 1581–1585. doi: 10.3324/haematol.2013.084830.
- Eiling E, Schroder J, Gross W et al. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(8): 626–631. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06627.x.

11. Więsik-Szewczyk E, Felis-Giemza A, Dziuk M et al. Schnitzler syndrome in a 27-year-old man: diagnostic and therapeutic dilemma in adult auto-inflammatory syndromes a case report and literature review. *Int J Gen Med* 2020; 13: 713–719. doi: 10.2147/IJGM.S265482.

12. Shawky RM, Gaboon NEA. Hereditary periodic fever syndrome. *Egypt J Med Hum Genet* 2011; 12(2): 117–125. doi: 10.1016/j.ejmhg.2011.07.005.

13. de Koning HD. Schnitzler's syndrome: lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 41. doi: 10.1186/2045-7022-4-41.

14. Bursztejn A, Imperiale A, Lipsker D. Aortitis: a new feature of Schnitzler syndrome. *JAAD Case Rep* 2017; 3(5): 454–456. doi: 10.1016/j.jdc.2017.06.016.

15. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42(4): 413–416. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.06.003.

16. de Koning HD, Schalkwijk S, van der Ven-Jongekrijg J et al. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1634–1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202192.

17. Simon A, Asli B, Braun-Falco M et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013; 68(5): 562–568. doi: 10.1111/all.12129.

18. Bashir M, Bettendorf B, Hariman R. A rare but fascinating disorder: case collection of patients with Schnitzler syndrome. *Case Rep Rheumatol* 2018; 2018: 7041576. doi: 10.1155/2018/7041576.

19. Dingli D, Camilleri MJ. Schnitzler syndrome: clinical features and histopathology. [online]. <https://www.dovepress.com/schnitzler-syndrome-clinical-features-and-histopathology-peer-reviewed-fulltext-article-PLMI>.



XXIII. PANKREATOLOGICKÝ DEN
12. června 2025
Clarion Congress Hotel Olomouc

International workshop
XX. OLOMOUC LIVE ENDOSCOPY 2025

12. – 13. června 2025
Clarion Congress Hotel Olomouc
ole.fnol.cz



Hiroyuki Aihara



Daryl Ramai



Registrace: ole.fnol.cz



Lung adenocarcinoma with initial symptom of occipital condyle syndrome – a case report

Adenokarcinom plic se syndromem okcipitálního kondylu jako počátečním příznakem – kazuistika

Yatagai Y.¹, Matsumoto H.², Okauchi S.², Maezawa Y.², Ohara G.², Hizawa N.¹, Satoh H.²

¹ Department of Pulmonary Medicine, Institute of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

² Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Mito, Japan

Summary

Background: A metastasis to the basilar bones, including the occipital bone, is extremely rare. Such metastases can result in hypoglossal nerve dysfunction, which poses diagnostic challenges. We report a case of lung cancer presenting with hypoglossal nerve dysfunction caused by metastasis to the posterior condyle of the occipital bone. **Case:** A 52-year-old man was referred to our hospital due to hypoglossal nerve dysfunction and occipital pain. Imaging studies revealed a metastatic lesion in the posterior condyle of the occipital bone and a 12-mm nodule in the apex of the left lung. Histopathological analysis confirmed stage IVB lung adenocarcinoma without actionable driver mutations or significant PD-L1 expression. The patient underwent radiation therapy targeting the occipital lesion, followed by systemic therapy with carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, and atezolizumab. Maintenance therapy with bevacizumab and atezolizumab was continued. After 20 months of follow-up, the patient remained disease-free, with resolution of hypoglossal nerve dysfunction. Imaging confirmed ossification at the site of the bone metastasis, indicating a favorable response to treatment. **Conclusion:** Although such cases are extremely rare, this report provides valuable insight into the management of patients with similar metastases. Early diagnosis and a multidisciplinary approach, including chemotherapy, immunotherapy, and radiation therapy, are essential for improving outcomes in patients with rare metastases involving the posterior condyle of the occipital bone.

Key words

occipital condyle syndrome – occipital bone – hypoglossal nerve diseases – adenocarcinoma of lung – skull base neoplasms – bone metastasis – immune checkpoint inhibitors – radiotherapy

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Yohei Yatagai, MD, PhD

Department of Pulmonary Medicine
Institute of Medicine, University
of Tsukuba
2-1-1 Amakubo, Tsukuba, Ibaraki
305-8576
Japan
e-mail: yyatagai@md.tsukuba.ac.jp

Submitted/Doručeno: 11. 12. 2024

Accepted/Přijato: 6. 2. 2025

doi: 10.48095/ccko2025128

Souhrn

Východiska: Metastázy do kostí báze lebni, vč. týlní kosti, jsou velmi vzácné. Tyto metastázy mohou vést k dysfunkci hypoglosálního nervu, což představuje diagnostický problém. Uvádíme případ karcinomu plic s dysfunkcí hypoglosálního nervu způsobenou metastázami do zadního kondylu týlní kosti. **Případ:** Dvaapadesátiletý muž byl odeslán do naší nemocnice kvůli dysfunkci hypoglosálního nervu a bolestem v týle. Zobrazovací techniky odhalily metastatickou lézi v zadním kondylu týlní kosti a 12mm uzlík v levém plicním hrotu. Histopatologické vyšetření potvrdilo adenokarcinom plic stadia IVB bez řídicích mutací nebo významné exprese PD-L1. Pacient podstoupil radioterapii zaměřenou na okcipitální lézi, po níž následovala systémová léčba karboplatinou, paklitaxelem, bevacizumabem a atezolizumabem. Udržovací léčba pokračovala podáváním bevacizumabu a atezolizumabu. Po 20 měsících sledování zůstal pacient bez onemocnění, přičemž dysfunkce hypoglosálního nervu vymizela. Zobrazovací techniky potvrdily osifikaci v místě kostní metastázy, což svědčí o příznivé odpovědi na léčbu. **Závěr:** Ačkoli jsou takové případy extrémně vzácné, tento článek poskytuje cenné informace o léčbě pacientů s podobnými metastázami. Včasná diagnóza a multidisciplinární přístup, zahrnující chemoterapii, imunoterapii a radioterapii, jsou nezbytné pro zlepšení výsledků u pacientů se vzácnými metastázami postihujícími zadní kondyl týlní kosti.

Klíčová slova

syndrom okcipitálního kondylu – týlní kost – onemocnění hypoglosálního nervu – adenokarcinom plic – novotvary báze lebni – kostní metastázy – inhibitory imunitních kontrolních bodů – radioterapie

Introduction

Some patients with lung cancer develop symptoms caused by distant metastatic lesions [1]. Furthermore, when the primary lesion is small and located in a site challenging for tissue sampling, diagnosis can be difficult, potentially delaying the initiation of appropriate treatment. Here, we describe a patient with lung cancer who initially presented with hypoglossal nerve dysfunction due to metastasis to the posterior condyle of the occipital bone. The primary lesion was a very small adenocarcinoma located in the lung apex. Considering the size and location of the primary tumor, a surgical approach was required to obtain pathologic tissue for histological diagnosis. Treatment included radiation therapy to the posterior condyle of the occipital bone, chemotherapy, and immune checkpoint inhibitor, which proved effective. In this patient, accurate diagnosis and appropriate treatment contributed to long-term survival. The clinical course of this patient offers valuable insights for managing future patients with similar presentations.

Case report

A 52-year-old man experienced abnormal tongue movements and occasional pain radiating from the left occipital region to the neck. These symptoms continued for two months, prompting him to visit the neurosurgery department of a hospital. A head CT scan showed a 13-mm ring-shaped nodular lesion with enhancement in the right parietal

lobe (Fig. 1) and osteolytic changes in the left occipital condyle (Fig. 2A). The lesions were suspected to be metastatic, so the patient was referred to our hospital for further evaluation. A plain chest radiograph and chest CT scan showed a 12-mm nodule in the apex of the left lung (Fig. 3). On physical examination at the time of admission to our hospital, no superficial lymphadenopathy was detected, and cardiac and respiratory sounds were normal. However, neurological examination revealed that the tongue could not be protruded. Fasciculations were observed on the tongue and the left side was atrophic and deviated to the left. Serum carcinoembryonic antigen level was elevated to 19.3 ng/mL. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) imaging revealed FDG uptake in the left apical nodule and the left occipital condyle (Fig. 2B, 3C). Due to the difficult obtaining of tissue samples for histological diagnosis via bronchoscopy or percutaneous biopsy, surgical sampling was performed. Histological analysis of the biopsy specimen revealed trabecular, alveolar, and papillary proliferation, as well as alcian blue-positive cells, consistent with adenocarcinoma. Immunohistochemical staining was positive for pancytokeratin, CK-7, and TTF-1 confirming a diagnosis of lung adenocarcinoma, T2aN0M1b, stage IVB. No driver gene mutations were identified, and PD-L1 expression was < 1%. The patient underwent radiation therapy for the metastatic brain lesions and bone metastases in the occip-

ital condyle, followed by four courses of carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, and atezolizumab. Maintenance therapy with bevacizumab and atezolizumab continued for 12 months. A CT scan taken 14 months after treatment initiation showed significant shrinking of the primary lesion and brain metastasis, along with ossification and reduction of osteolytic lesion in the occipital condyle (Fig. 4). Tongue movement and pain in the left occipital region and neck improved, and no residual disability was observed. Twenty months after the treatment began, there are no signs of recurrence, and maintenance therapy with bevacizumab and atezolizumab is ongoing.

Discussion

Hypoglossal nerve palsy is a paralysis which primarily affects the tongue muscles. It is characterized by hemi-atrophy of the tongue, fasciculations, deviation of the tongue to the affected side during anterior protrusion, and dysarthria. The hypoglossal nerve passes through the hypoglossal canal and the anterior condylar foramen to reach the outside of the skull. Metastasis to the occipital condyle can disrupt this pathway, leading to ipsilateral hypoglossal nerve palsy [2]. In most cases, hypoglossal nerve palsy is unilateral and often occur in combination with glossopharyngeal, vagal, and accessory nerve palsies [3]. In a retrospective study by Stino et al. involving 245 patients with hypoglossal nerve palsy, metastasis from malignant tumors

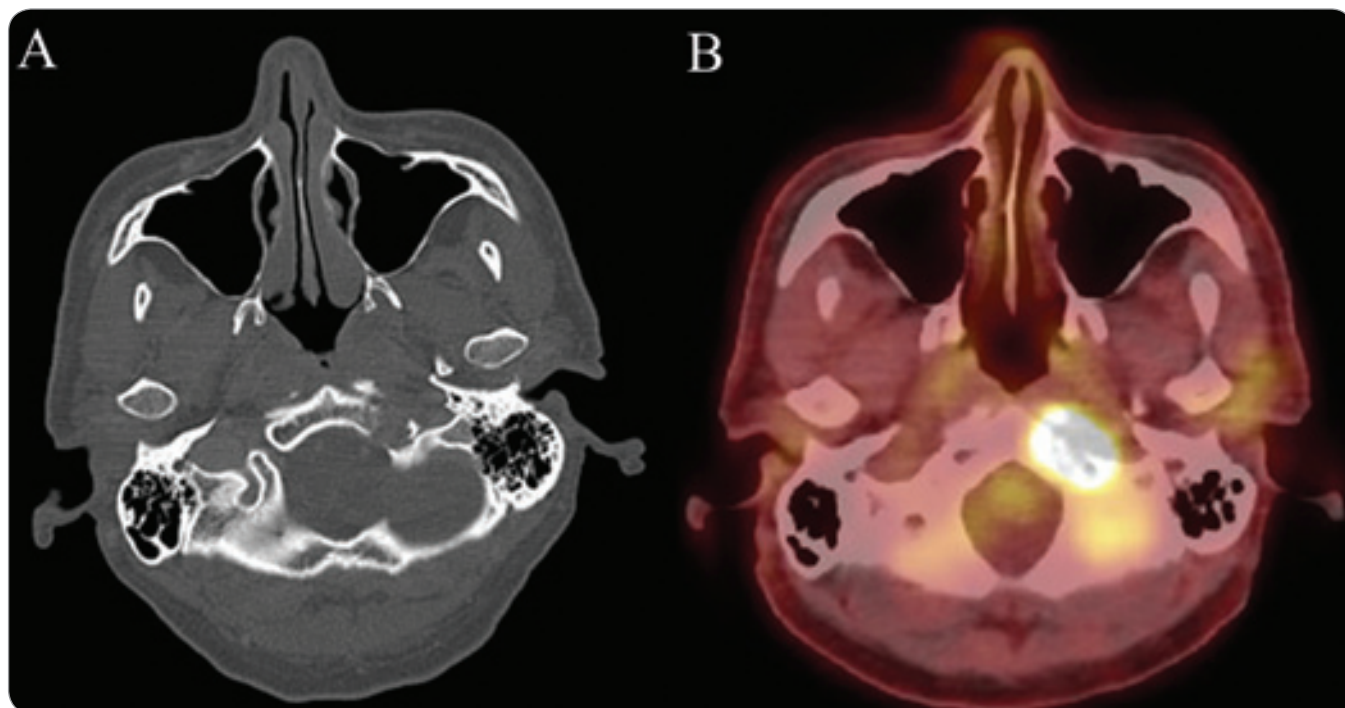


Fig. 2. (A) Head CT scan taken at the time of the onset showed an osteolytic change in the left occipital condyle; (B) PET/CT revealed uptake of fluorodeoxyglucose at the osteolytic change in the left occipital condyle.

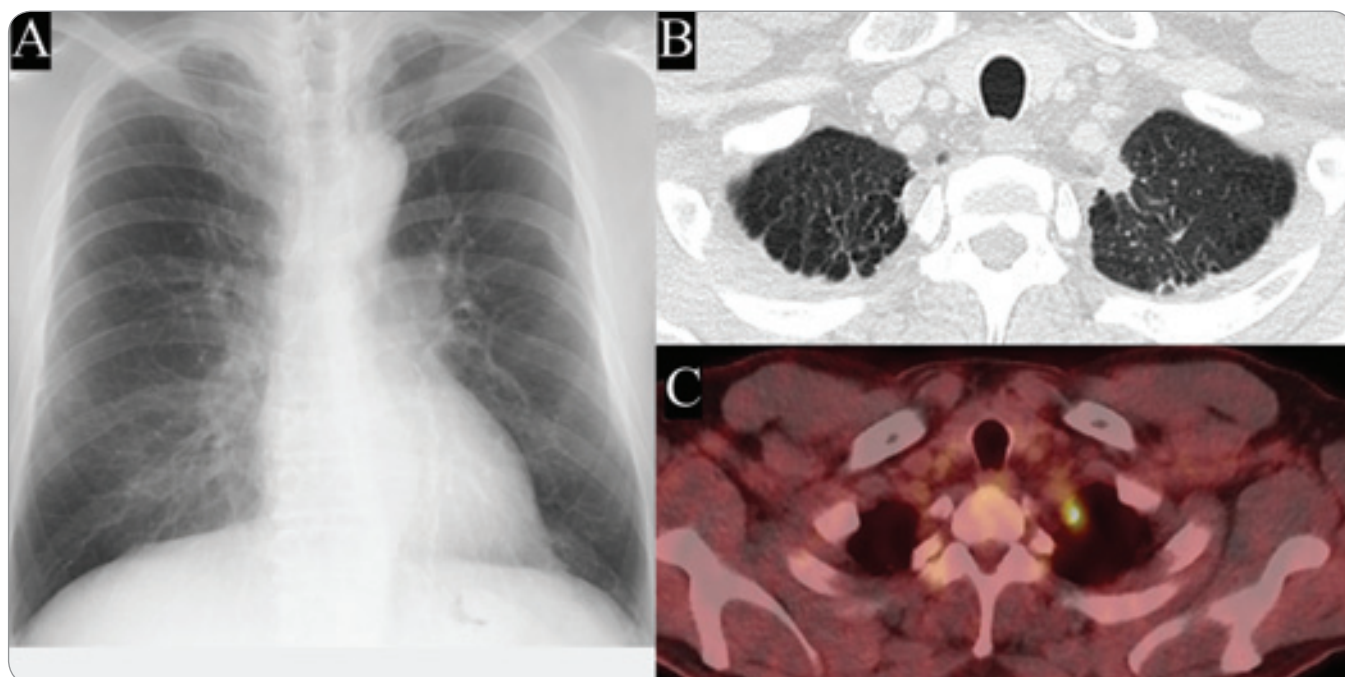


Fig. 3. (A) Plain chest radiograph; (B) chest CT scan. Both images showed a 12-mm nodule in the apex of the left lung. (C) PET/CT revealed uptake of fluorodeoxyglucose at the nodule in the apex of the left lung.

was identified as the fourth most common etiology, accounting for 13% of the examined cases [4]. One cause of hypoglossal neuropathy is occipital condyle syndrome (OCS), a condition char-

acterized by headache and hypoglossal neuropathy due to lesions in the occipital condyle [5,6]. OCS can be caused by metastatic lesions in the occipital condyle.

Tumors that cause OSC include prostate cancer [7] and breast cancer [8]; however, to the best of our knowledge, only a few cases of OSC associated with lung cancer have been reported in the

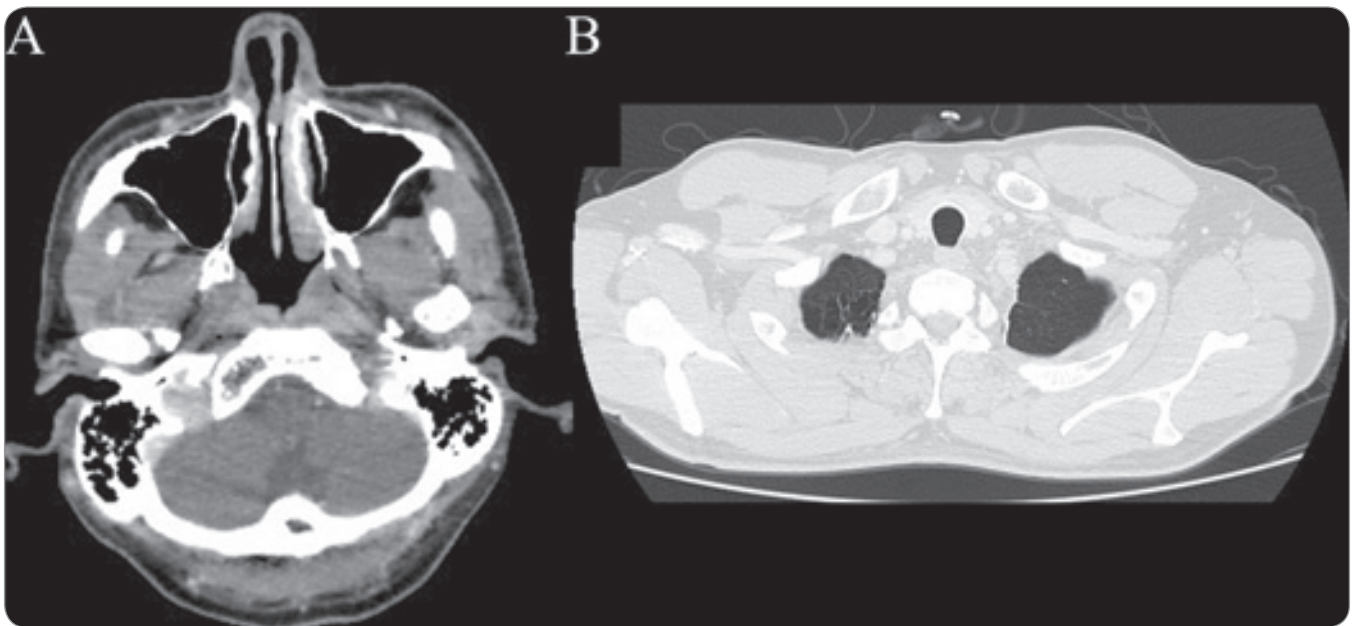


Fig. 4. (A) CT scan taken 14 months after the start of the treatment revealed disappearance of the primary lung lesion; (B) the osteolytic lesion in the occipital condyle had shrunk and showed ossification.

literature [2,9,10]. In the presented patient, the tongue could not move as desired, and there was pain radiating from the left occipital region to the neck, which is typical of OCS. The most critical diagnostic takeaways from this patient's clinical course were the importance of taking a detailed medical history, performing a thorough physical examination, and considering OCS as a differential diagnosis. OCS is typically observed during cancer progression rather than as an initial presentation [11] and is associated with a very poor prognosis [11,12]. According to Laigle-Donadey et al., the overall survival from the time of skull metastasis diagnosis was 5 months [12]. Gamma knife treatment is gaining attention as a local control therapy for OCD [13]. Meanwhile, in systemic therapy for advanced lung cancer, immune checkpoint inhibitors have revolutionized treatment outcomes. In this case, our patient received radiation therapy to the metastatic region in the occipital condyle, along with chemotherapy and immune checkpoint inhibitors, and has survived without recurrence for 20 months since the start of his treatment. The hypoglossal nerve impairment symptoms have also improved, and CT scans have confirmed the ossifica-

tion at the metastatic site in the occipital condyle. Our patient is currently undergoing maintenance therapy with bevacizumab and atezolizumab. To the best of our knowledge, no other cases of metastatic OCS have been reported to achieve such a long survival time. We believe that the clinical course in our patient offers valuable insights into the treatment of future patients with similar presentations of metastatic OCS from lung cancer.

Conclusions

Although extremely rare, lung cancer patients can develop symptoms of OCS. Therefore, careful medical history taking and appropriate evaluation of symptoms are essential to ensure accurate diagnosis and optimal treatment. In addition, treatments including immune checkpoint inhibitors may contribute to long-term survival and should be considered as potential options when selecting treatment strategies.

References

1. Tamura T, Kurishima K, Watanabe H et al. Characteristics of clinical N0 metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 89(1): 71–75. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.04.002.
2. Moeller JJ, Shivakumar S, Davis M et al. Occipital condyle syndrome as the first sign of metastatic

- cancer. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(4): 456–459. doi: 10.1017/s0317167100007356.
3. Keane JR. Twelfth-nerve palsy. Analysis of 100 cases. *Arch Neurol* 1996; 53(6): 561–566. doi: 10.1001/archneur.1996.00550060105023.
4. Stino AM, Smith BE, Temkit M et al. Hypoglossal nerve palsy: 245 cases. *Muscle Nerve* 2016; 54(6): 1050–1054. doi: 10.1002/mus.25197.
5. Gwathmey KG. Plexus and peripheral nerve metastasis. *Handb Clin Neurol* 2018; 149: 257–279. doi: 10.1016/B978-0-12-811161-1.00017-7.
6. Rodríguez-Pardo J, Lara-Lara M, Sanz-Cuesta BE et al. Occipital condyle syndrome: a red flag for malignancy. Comprehensive literature review and new case report. *Headache* 2017; 57(5): 699–708. doi: 10.1111/head.13008.
7. Salamanca JI, Murrieta C, Jara J et al. Occipital condyle syndrome guiding diagnosis to metastatic prostate cancer. *Int J Urol* 2006; 13(7): 1022–1024. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01466.x.
8. Arivazhagan S, Parthiban GP, Busa V et al. Occipital condyle syndrome as the initial presentation of recurrence of metastatic breast cancer: a case report. *Cureus* 2023; 15(2): e34567. doi: 10.7759/cureus.34567.
9. Greenberg HS, Deck MD, Vikram B et al. Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. *Neurology* 1981; 31(5): 530–537. doi: 10.1212/wnl.31.5.530.
10. Takeuchi S, Osada H, Nagatani K et al. Occipital condyle syndrome as the first sign of skull metastasis from lung cancer. *Asian J Neurosurg* 2017; 12(1): 145–146. doi: 10.4103/1793-5482.144154.
11. Marruecos J, Conill C, Valdivieco I et al. Occipital condyle syndrome secondary to bone metastases from rectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2008; 10(1): 58–60. doi: 10.1007/s12094-008-0154-4.
12. Laigle-Donadey F, Taillibert S, Martin-Duverneuil N et al. Skull-base metastases. *J Neurooncol* 2005; 75(1): 63–69. doi: 10.1007/s11060-004-8099-0.
13. Huq S, Shanahan RM, Adida S et al. Gamma knife radiosurgery for clival metastasis: case series and systematic review. *J Neurooncol* 2024; 168(1): 171–183. doi: 10.1007/s11060-024-04648-9.

Léčba unicentrické Castlemanovy choroby rituximabem, bendamustinem a dexametazonem zmenšila objem neoperabilního expanzivního ložiska v horním mediastinu a umožnila jeho radikální odstranění

Treatment of unicentric Castleman disease with rituximab, bendamustine and dexamethasone reduced the volume of the inoperable expansive lesion in the upper mediastinum and enabled its radical removal

Horváth T.¹, Frola L.², Adam Z.³, Fabian P.⁴, Řehák Z.⁵, Koukalová R.⁵, Opletal P.⁶, Ostřížek T.⁷, Hudáček K.⁸, Žuffa P.⁹, Krejčí M.³, Král Z.³, Pour L.³

¹ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

² Ústav patologie, LF MU a FN Brno

³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno

⁵ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

⁶ Oddělení radiologie, MOÚ Brno

⁷ Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

⁸ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF MU a FN Brno

⁹ Chirurgické oddělení, KN Tomáše Bati, Zlín

Souhrn

Východiska: Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) nese název po autorovi prvního popisu. Používá se pro ložisko či ložiska charakteru nemaligní lymfoproliferace. Dle rozsahu postižení organismu se dělí na dvě základní formy, unicentrickou formu (unicentric Castleman disease – UCD) a multicentrickou formu, přičemž UCD je tvořena hyalinně vaskulárním typem CD. **Pozorování:** Prvním symptomem v popsaném případě UCD byly bolesti vyzařující do levé horní končetiny, obzvláště při pohybu. Vyšetření krční páteře pomocí MR odhalilo jako příčinu patologickou expanzi na pomezí krku a horního mediastinu, více vlevo. Cílená biopsie prokázala CD, hyalinně vaskulární typ. Dle PET/CT zobrazení s využitím fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT) se jednalo o jediné patologické ložisko v těle. Velikost tumorózní rezistence neumožňovala bezpečnou resekci, a tak jediným řešením bylo podávání adjuvantní léčby. Pacientka zahájila léčbu ve složení rituximab 850 mg v den 1 28denního cyklu, cyklofosfamid 600 mg v dny 1 a 15 a dexametazon 20 mg také v dny 1 a 15 28denního cyklu. Pro individuální intoleranci cyklofosfamidu v prvním cyklu bylo podávání tohoto léku přerušeno a od třetího cyklu dostávala místo cyklofosfamidu bendamustin v celkové dávce 100 mg v dny 1 a 15. **Výsledky:** Zobrazení pomocí FDG-PET/CT po devíti cyklech léčby prokázalo výrazné zmenšení velikosti infiltrátu a zmenšení míry akumulace FDG. To umožnilo týmu hrudního chirurga a kardiochirurga kompletní odstranění až do zdravé tkáně. **Závěr:** Léčbou volby pro UCD je operační odstranění. V případě, že uložení či velikost ložiska neumožňuje radikální operaci, je možné dosáhnout zmenšení uvedenou medikamentózní léčbou. V popsaném případě kombinace rituximabu, bendamustinu a dexametazonu zmenšila velikost ložiska, což umožnilo jeho kompletní resekci.

Klíčová slova

unicentrická Castlemanova choroba – rituximab – bendamustin – dexametazon

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: adam.zdenek@fnbrno,
zdenek.adam@post.cz



doc. MUDr. Teodor Horváth, CSc.
Chirurgická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: horvath.teodor@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 2. 2025

Přijato/Accepted: 27. 2. 2025

doi: 10.48095/ccko2025132

Summary

Background: Castleman disease (CD) is a historical name derived from the name of the surgeon who first described it. It is used for lesions or foci of the character of non-malignant lymphoproliferative activity. According to the extent of the affliction, it is divided into two basic forms, the unicentric form (UCD) and the multicentric form of Castleman disease, where UCD is formed by the hyaline vascular type of CD. **Observation:** The first symptom in the described case of UCD was pain radiating to the left upper limb, especially when moving. MRI of the cervical spine revealed pathological expansion on the border between the neck and the upper mediastinum, more on the left. Targeted biopsy showed Castleman disease, hyaline vascular type. According to PET/CT imaging with fluorodeoxyglucose (FDG-PET/CT), it was the only pathological lesion in the body. The size of the tumour resistance did not allow safe resection, so the only solution was to administer adjuvant treatment. The patient started treatment with rituximab 850 mg on day 1 of a 28-day cycle, cyclophosphamide 600 mg on days 1 and 15 and dexamethasone 20 mg, also on days 1 and 15 of a 28-day cycle. Due to individual intolerance of cyclophosphamide in the first cycle, the administration of this drug was discontinued, and from the third cycle onwards, instead of cyclophosphamide, she received bendamustine at a total dose of 100 mg on days 1 and 15. **Results:** FDG-PET/CT imaging after 9 cycles of treatment showed a marked reduction in the infiltrate size and a decrease in the rate of FDG accumulation. This allowed the team of thoracic and cardiac surgeons to completely remove it down to healthy tissue. **Conclusion:** The treatment of choice for UCD is surgical removal. If the location or size of the lesion does not allow radical surgery, it is possible to achieve reduction by the mentioned drug treatment. In the case described, the combination of rituximab, bendamustine and dexamethasone reduced the size of the lesion, which allowed its complete resection.

Key words

unicentric Castleman disease – rituximab – bendamustine – dexamethasone

Úvod

Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) je souhrnné označení heterogenní skupiny velmi vzácných nemocí. Společným projevem této skupiny je vznik tumorózního ložiska (obvykle formy lymfadenopatie), které neobsahuje klonální maligní proliferaci. Dalšími projevy a morfologickými obrazy se od sebe jednotlivé formy liší. Úvodem zrekapitulujeme historii poznání této nemoci. V popisu případu a diskuzi se budeme věnovat výhradně unicentrické formě CD (UCD).

- 1954 – Benjamin Castleman popsal poprvé pacienta s velkou, ale nemaligní lymfatickou uzlinou v hrudníku [1]. Brzy nato Castleman se spoluautory popsal soubor 12 pacientů s lokalizovanou formou této nemoci [2];
- 1972 – první histologické rozlišení hyalinně vaskulárního a plazmocelulárního typu [3];
- 1978 – poprvé popsáno mnohočetné postižení lymfatických uzlin angiofolikulární hyperplazií, dle dnešní terminologie multicentrickou formou (multicentric Castleman disease – MCD) [4];
- 1995 – Soulier popsal souvislosti MCD plazmablastického typu s humánním herpetickým virem typu 8 (virus Kaposiho sarkomu – HHV-8). Téměř všichni HIV pozitivní pacienti s Castlemanovou chorobou měli přítomný HHV-8, ale i u části pacientů s Castlemanovou chorobou, kteří nebyli infikováni virem HIV, byl virus HHV-8 přítomný [5,6].

- 2000 – popsána souvislost některých případů CD s POEMS syndromem (kombinace myelomu s nervovými poruchami, organomegalii, endokrinními a kožními změnami), etiopatogeneticky související s nadprodukcí cytokinů [7];
- 2013 – první popisy další varianty CD nazvané TAFRO syndrom (trombocytopenie, ascites, fibrotické změny v kostní dřeni s mikrocytární anémií, renální insuficience, organomegalie a histologický nálezy Castlemanovy choroby) [8–11].

UCD postihuje pouze jednu uzlinu či tvoří jedno, obvykle větší, ložisko. MCD postihuje generalizovaně lymfatické uzliny různých lokalizací a je spojena se systémovými zánětlivými příznaky. Je členěna na:

- MCD související s virem Kaposiho sarkomu (HHV-8 pozitivní MCD);
- MCD související s POEMS syndromem (POEMS-MCD);
- MCD s příznaky TAFRO syndromu (TAFRO-MCD);
- idiopatická forma MCD (iMCD), když není odhalena žádná z výše uvedených souvislostí.

Typická UCD se vyvíjí indolentně a postižená lymfatická uzlina se zvětšuje zvolna. Diagnostikována bývá tato choroba v jakémkoliv věku (2–84 let) s mediánem věku stanovení diagnózy 34 let

a mírnou převahou u žen [12]. Incidence UCD je v USA stanovena na 16–19 případů na 1 milion obyvatel. Pokud by tomu bylo podobně i u nás, tak by v ČR ročně mělo být diagnostikováno 160–190 případů [13]. UCD je v naprosté většině případů HHV-8 negativní, ale vzácně byly popsány i HHV-8 pozitivní případy [14].

Pro UCD stále platí pravidlo: pokud lze, provést totální odstranění ložiska do zdravé tkáně. Pokud pro velikost ložiska či jeho umístění není ihned operace možná, pak je více alternativ řešení.

V popsaném případě upozorňujeme na možnost neoadjuvantní léčby trojkombinací rituximabu, dexametazonu a bendamustinu, jako alternativu pak na trojkombinaci rituximab, dexametazon a cyklofosfamid. Předkládaný případ také poukazuje na význam mezioborové a vnitrooborové intrainstitucionální i interinstitucionální koheze. Zároveň je nevztíravým pozváním k nim. Vede totiž těmi nejsubtilnějšími individuálně-partikulárními stezkami k plné jednotě v její profesní mnohosti.

Pacientka podepsala standardní informovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou deklarací, který byl vytvořen pro registr České myelomové skupiny. Posléze podepsala rovněž standardní chirurgický informovaný souhlas.

Primární a instinktivní rozhodnutí nemocné k radikální chirurgické intervenci citlivě podporoval její manžel, který ji

Tab. 1. Popisy FDG-PET/CT.

31. 10. 2023	Solidní ostře ohraničená masa v levé polovině krku přesahující do horního mediastina velikosti 49 × 39 mm a kraniokaudálně 90 mm, bez invaze do sousedních struktur. V této tumorózní formaci propagující se do horního mediastina až k oblouku aorty byla zvýšená akumulace FDG s hodnotou SUV_{max} 6,41; poměr k akumulaci jaterní 2,02.
18. 03. 2024	Mírná regrese popsané rezistence na 42 × 32 mm, v kraniokaudální ose 50 mm a pokles akumulace FDG s hodnotou SUV_{max} 4,11; poměr k akumulaci jaterní 1,23.
12. 09. 2024	Další parciální regrese velikosti tumoru na velikost 28 × 24 mm a v kraniokaudální ose stále 50 mm. Další, již jen minimální pokles akumulace FDG s hodnotou SUV_{max} 3,49; poměr k akumulaci jaterní 1,22.

FDG – fluorodeoxyglukóza, SUV_{max} – maximální standardizovaná hodnota vychytávání

pravidelně doprovázel u předoperačních konzultací a stejně tak u pooperačních kontrol. Z chirurgické empirie i z literatury plyne, že takové dojemné souznění se nepochybně podílí jak na adekvátním pochopení a strážlivém přijetí rizik výkonu, tak na jeho doléčovacím úspěchu, v němž jsou chirurgická rizika laikem šťastně smazána a zapomenuta. Databáze PubMed obsahuje přes 300 analýz na téma „marital status and cancer survival“ a téměř všechny se shodují v závěru, že osoby s podporou životního partnera mají delší přežití než osoby žijící single. Citujeme jednu metaanalýzu a práci hodnotící vliv partnerského vztahu na přežití po operaci tumoru štítné žlázy [15,16]. Podrobně se vlivu psychiky a stresu na přežití osob s maligními chorobami věnuje kniha Maligní onemocnění, psychika a stres [17].

Popis případu

Žena, narozená 1974, byla do roku 2022 bez závažnějších chorob. V roce 2022 si začala stěžovat na brnění v horních, ale i dolních končetinách. Protože otec nemocné trpěl roztroušenou sklerózou, tak pacientka ihned pojala podezření na stejnou chorobu. První neurolog jí bez podrobnějšího vyšetřování oznámil, že za vše mohou deformace v její páteři. Nevěřila mu, a tak vyhledala dalšího neurologa, který byl ochoten její problémy vyšetřovat a věnovat jim pozornost. Objednal zobrazení mozku a krční páteře pomocí MR a naplánoval vyšetření mozkomíšního moku. Jako první se uskutečnilo MR krční páteře. Toto vyšetření neodhalilo na míše a strukturních páteře nic zásadně patologického,

ale odhalilo nádorovou expanzi v dolní části krku přesahující do horního mediastina. MR zobrazení v Kroměřížské nemocnici stanovilo rozměry expanze na 52 × 62 × 77 mm. Následně byla pacientka cestou Hrudní komise MOÚ Brno indikována k biopsii, která proběhla na Oddělení radiologie MOÚ. Po lokální anestezii z hypoechogenního, nepravidelně ovoidního infiltrátu v levém mediálním nadklíčku propagujícího se do horního mediastina byly 16G core-cut jehlou odebrány pod UZ kontrolou dva reprezentativní vzorky tkáně. Výkon byl komplikován pouze menším hematodem periferně kolem ložiska.

Ještě v průběhu vyšetřování na MOÚ bylo provedeno první PET/CT zobrazení s využitím fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT), které, vyjma popsaného útvaru, neodhalilo další ložiska odpovídající CD.

Pacientka byla s diagnózou UCD hyalinně vaskulárního typu předána k léčbě do FN Brno.

Současně probíhalo neurologické vyšetření parestézií v horních a dolních končetinách. MR mozku zobrazila četná demyelinizační ložiska a diagnózu roztroušené sklerózy potvrdilo vyšetření mozkomíšního moku.

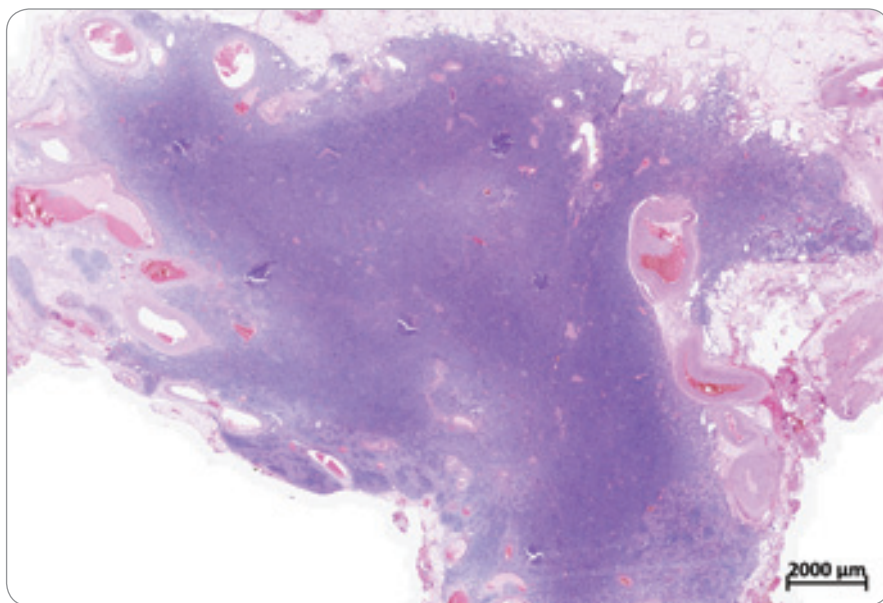
Ve FN Brno byla provedena četná další laboratorní vyšetření. Pacientka měla normální hodnoty krevního obrazu a její koagulační parametry byly taktéž v normě, fibrinogen nebyl zvýšen, jak je obvyklé u maligních chorob. Biochemické vyšetření neprokázalo taktéž žádné odchylky od normy. Všechny ukazatele zánětu byly v normě, stejně jako koncentrace imunoglobulinů. Sé-

rologické vyšetření neprokázalo žádnou infekční nemoc. Takže u pacientky se jednalo o UCD, jejíž symptomy byly způsobeny lokální expanzí a kompresí okolních struktur. Ložisko na rozhraní hlavy a krku, více na levé straně, způsobovalo bolesti při pohybu levou horní končetinou. Žádné další systémové příznaky pacientka neměla.

U lokalizovaných forem, jejichž symptomy jsou způsobeny útlakem okolních tkání, je léčbou volby operativní odstranění. Proto byl konzultován hrudní chirurg. Ložisko bylo v kontaktu s velkými cévami a tracheou, a proto hrudní chirurg navrhl pokusit se zmenšit ložisko medikamentózní léčbou a pak znovu posoudit možnosti radikálního odstranění.

Léčba byla zahájena 21. 12. 2024 kombinací rituximabu, cyklofosfamid a dexametazonu. Rituximab byl podán v dávce 850 mg v den 1 28denního cyklu, cyklofosfamid v celkové dávce 600 mg v dny 1 a 15 a dexametazon 20 mg také v dny 1 a 15 28denního cyklu. Po aplikaci této nízké dávky cyklofosfamid pacientka překvapivě měla několik dní trvající nevolnost a zvracení, i když před podáním dostala účinná antiemetika ze skupiny setronů a měla je v perorální formě i s sebou domů. Použitá dávka cyklofosfamid (600 mg) je u téměř všech pacientů tolerována bez závažnějších nežádoucích účinků.

Situaci jsme zhodnotili jako individuální intoleranci cyklofosfamid. Druhý cyklus tedy proběhl bez cyklofosfamid a od třetího cyklu po schválení revizními lékaři jsme cyklofosfamid nahradili bendamustinem, který jsme podávali v dny 1 a 15 v celkové dávce 100 mg. Benda-



Obr. 1. Celkový pohled na lymfatickou uzlinu s unicentrickou Castlemanovou chorobou po terapii nukleotidovými analogy.

mustin pacientka snášela bez problémů. V průběhu čtvrtého cyklu bylo v březnu 2024 provedeno první kontrolní FDG-PET/CT vyšetření, které popsalo mírné zmenšení ložiska (tab. 1). Proto jsme pokračovali v léčbě. Vzhledem k tomu, že druhý cyklus sestával pouze z rituximabu a dexametazonu, byl bez cytostatika, tak dostala pacientka celkem devět cyklů léčby. Poslední cyklus byl podán na přelomu srpna a září a léčba byla ukončena před třetím FDG-PET/CT zobrazením, které proběhlo v září 2024. Toto FDG-PET/CT bylo také podkladem pro další konzultaci možného operačního odstranění.

Z chirurgicko-technického pohledu připadaly v úvahu jak postupy miniinvasivní i v jejich potenciální kombinaci (videomediastinoskopie s videoasistovanou torakochirurgií), tak otevřená klasická chirurgie v jedné z jejích sofistikovaných recentních modifikací – ministernotomii. Po plamenné diskusi byla zvolena poslední jmenovaná metoda. Vyžadovala 105 minut soustředěného úsilí spojeného týmu kardiochirurga, hrudního onkochirurga a dozrávajícího adepta torakochirurgie v harmonické souhře s neokázale mistrnou anestezií. Byť toto propojení odhodlání a zkušenosti v extrémních terénech má svá nebezpečí, která je nutné v rámci edukační

rozpravy s pacientem před společným rozhodnutím k chirurgické intervenci poctivě prodiskutovat, výsledek byl optimální – kurativní operace.

Odstraněné ložisko popsal patolog jako dobře ohraničenou lymfatickou uzlinu s úsekovitě zesíleným pouzdrém a expandovanou interfolikulární smíšenou populací buněk. V odebraném vzorku byly popsány tyto postterapeutické změny: v první řadě celková výrazná atrofie B-buněčné lymfoidní populace. Lymfatické folikuly tedy byly povšechně silně atrofické, s redukcí jejich počtu. Reziduální folikuly vykazovaly kromě snížení průměru také absenci koncentrického vrstvení lymfocytů plášťové zóny (onion skin). Analogicky bylo poměrně obtížné detekovat sklerotizované penetrující kapiláry v silně atretických germinálních centrech (lollipop sign). Takové struktury byly nalezeny pouze zcela ojediněle. Interfolikulární zóna naopak nebyla zasažena terapií nukleotidovými analogy, a výrazně tedy převažovala nad atrofickou B-buněčnou zónou. Další, již spíše druhotné změny se daly pozorovat v periferní oblasti uzliny na úrovni subkapsulárních splavů, které byly na rozdíl od standardního obrazu výrazně ektatické a zastíženy byly také větší krevní cévy v rámci zesíleného pouzdra. Na úrovni imunohistochemické byla potvrzena předpokládaná kompletní ab-

sence antigenu CD20, proti kterému byla mj. mířena podaná NA terapie (rituximab). Podstatné je, že okraje vzorku byly tvořené přilehlými měkkými tkáněmi, neboli ložisko bylo odstraněno do zdravé tkáně. Index proliferace dle Ki-67 byl do 10 % (obr. 1–6).

Pacientka je po operaci bez jakékoli další léčby a v plánu jsou pouze pravidelné kontroly, jak se u pacientů po radikálním odstranění UCD choroby doporučuje.

Popisy velikostí ložiska jsou uvedeny v tab. 1. Totální odstranění ložiska Castlemanovy nemoci ilustruje obr 7.

Diskuze

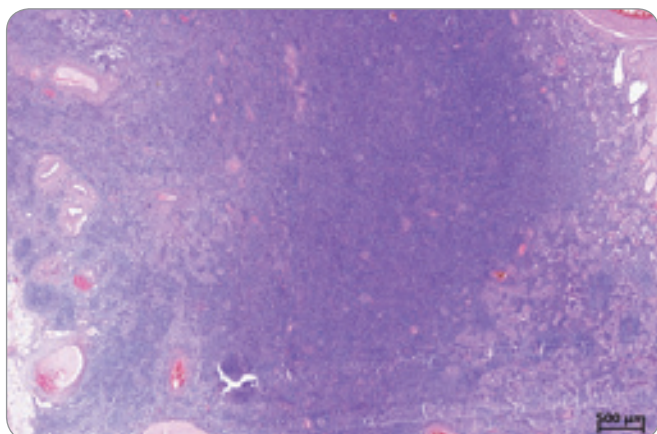
CD se řadí do skupiny nemaligních lymfoproliferací. Za klíčový etiologický faktor pro rozvoj nemoci se považuje porucha imunity. Tuto hypotézu podporuje skutečnost, že anti-CD20 protilátka destrukující B-lymfocyty vede k ústupu UCD, ale i MCD a blokáda interleukinu-6 vede k remisi MCD.

Nicméně u UCD byl alespoň u některých případů prokázán etiopatogenní vliv klonální proliferace stromálních buněk. První informace o klíčovém významu klonální proliferace stromálních buněk je z roku 2000 [18] a od té doby se v literatuře objevují sporadické zprávy o průkazu klonální proliferace stromálních buněk v ložiscích UCD a v některých případech průkaz klonálních mutací v nich [19–25]. Je možné, že podíl stromálních buněk na etiopatogenezi bude souviset se sporadickými pozdními komplikacemi těchto pacientů, které jsou vyjmenovány dále. Akceptovaná imunitní etiopatogeneze UCD může tedy časem doznat změn.

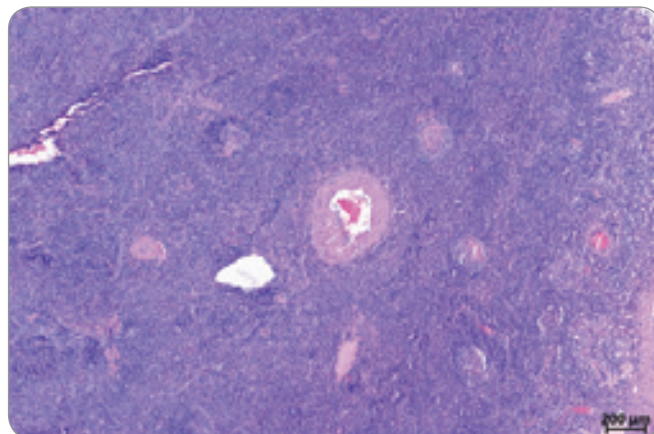
První mezinárodní doporučení pro diagnostiku této nemoci bylo publikováno nedávno, v roce 2017 [26]. Na ně pak navázalo mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu MCD v roce 2018 [27]. V roce 2020 bylo zveřejněno mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu UCD [28]. Tato tři doporučení představují hlavní milníky pro diagnostiku a léčbu této nemoci.

Příznaky UCD

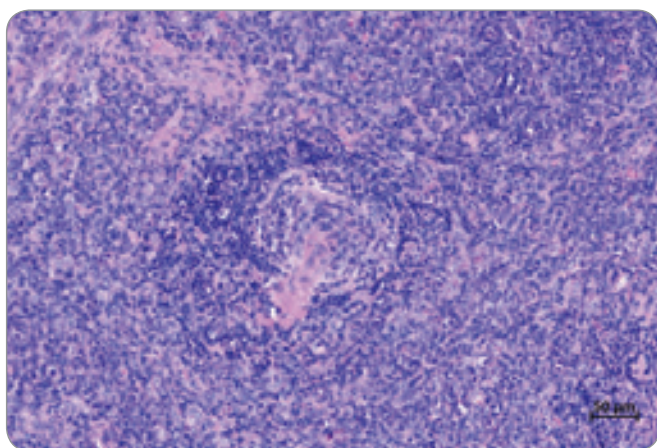
Rozpoznání je někdy náhodné, pokud je lymfadenopatie asymptomatická a je



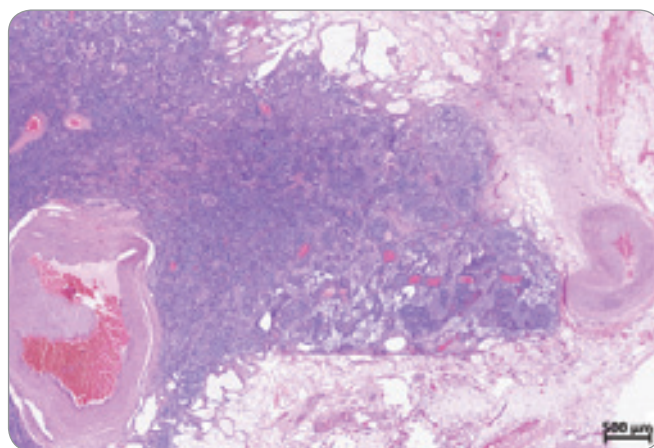
Obr. 2. Detail zachycující relativně expandovanou interfolikulární zónu za současné těžké atrofie B-lymfoidní zóny.



Obr. 3. Bližší pohled na několik reziduálních zmenšených jednotlivých lymfatických folikulů.



Obr. 4. Vzácný záchyt tzv. lollipop sign v rámci jednoho ze zbývajících germinálních center.



Obr. 5. Okraj lymfatické uzliny s dilatovanými splavy, inkorporovanými krevními cévami a mírně zesíleným pouzdrém.

zjištěna při zobrazovacím vyšetření indikovaném z nějakého jiného důvodu. Při méně časté lokalizaci na povrchu těla si pacient může ložisko nahmatat sám. Některé pacienty však přivedou k lékaři příznaky komprese životně důležitých orgánů, jako jsou dýchací cesty, neurovaskulární svazky, uretery, střeva. V našem případě to byly bolesti vyzařující do levé horní končetiny při jejím pohybu. Podobné to bylo i u dalších pacientů s touto chorobou popsaných v české a slovenské literatuře [29–37]. Pouze u malé části pacientů s UCD se choroba projeví zánětlivou reakcí, podobně jako iMCD.

Ve velkém souboru 404 pacientů s UCD byly popsány následující nejčastější lokalizace: mediastinum 29 %, krk 23 %, břicho 21 %, retroperitoneum 17 % [38]. UCD se ale také může vyskytnout v axile, inguině, orbitě, nazo-

faryngu či ve střevě, prostě kdekoliv. V námi popsaném případě se tedy jednalo o nejčastější lokalizaci UCD.

Histopatologické vyšetření postiženého ložiska (lymfatické uzliny) nejčastěji popíše hyalinně vaskulární typ, méně často pak typ smíšený nebo typ plazmocelulární.

Hyalinně vaskulární forma v případě UCD dominuje a tito pacienti obvykle nemají systémové příznaky způsobené nadprodukcí cytokinů. Podobně to bylo u naší pacientky, která vyjma bolesti v levém ramenním pletenci při pohybu rukou neměla jiné potíže.

Četnost plazmocelulární formy UCD se odhaduje na 10–20 % případů [28,38].

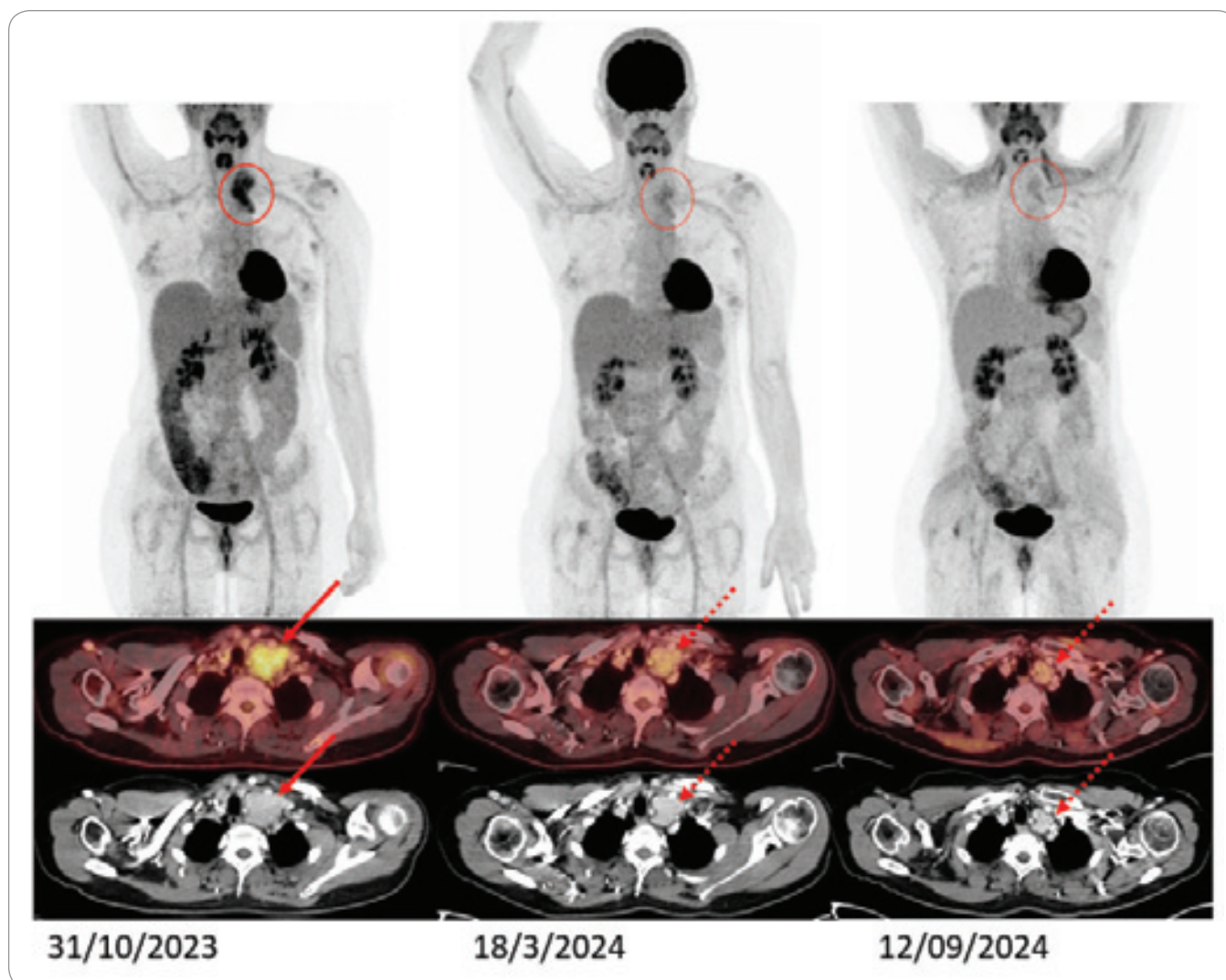
Pacienti s plazmocelulární variantou UCD nebo smíšenou formou UCD mohou občas mít příznaky systémové zánětlivé reakce (noční pocení, subfebrilie až febrilie, nechut k jídlu, úbytek

hmotnosti) a mohou mít laboratorní známky zánětu. A pokud je UCD provázána známkami zánětu, může dojít k poškození ledvin depozity AA-amyloidu nebo k jinému typu poškození ledvin [39].

Stanovení diagnózy

K diagnóze CD se lze dostat v rámci diferenciální diagnostiky lymfadenopatie. Pro stanovení etiopatogeneze lymfadenopatie je optimální vynětí celé lymfatické uzliny. Pokud je k dispozici FDG-PET/CT zobrazení, pak jsou preferovány uzliny s nejvyšší akumulací FDG, protože jejich vyšetření vede velmi často ke stanovení správné diagnózy [26].

Lymfomy jsou diagnostikovány na základě změn architektonické stavby celé lymfatické uzliny a její buněčnosti. Proto patologové potřebují pro diferenciální diagnostiku lymfadenopatie vyšetřit celou



Obr. 6. FDG-PET/CT vyšetření trupu s označením sledovaného ložiska. MIP projekce v černobílé barevné škále – nahoře, fúzované a CT řezy v axiální rovině – dole. Vlevo v říjnu 2023 první vyšetření před léčbou, další dvě vyšetření při terapii prokázala jak zmenšení rozměrů ložiska, tak pokles akumulace FDG. V září 2024 FDG-PET/CT zobrazení již ukazuje výrazné zmenšení ložiska, které umožnilo radikální operační výkon.

FDG – fluorodeoxyglukóza, MIP – projekce maximální intenzity

odebranou uzlinu, punkci uzlin nepovažují za vhodný způsob odběru tkáně pro diferenciální diagnózu lymfadenopatie, zvláště pokud je podezření na lymfom.

Pouze když vynětí celé uzliny není možné, jak tomu bylo v našem případě, je nutno spokojit se s punkční biopsií.

Stanovení diagnózy hyalinně vaskulárního typu CD je podstatně schůdnější než stanovení diagnózy plazmocytární varianty. V druhém případě by mělo stanovení diagnózy vzejít sice od patologa, kterému ale jeho klinický kolega dodá dostatek informací o projevech nemoci a případně i vysloví klinické podezření na tuto nemoc.

Pro hyalinně vaskulární formu je typická morfologická charakteristika. Klasický obraz hyalinně vaskulární UCD je charakterizován řadou morfologicky ocenitelných histopatologických změn detekovatelných v postižené lymfatické uzlině. Základním principem je modifikace normální architektiky lymfatické uzliny, tedy změny na úrovni folikulární i interfolikulární/stromální. V rámci lymfatických folikulů je popisována atrezie germinálních center, z nichž v některých lze detekovat typický lollipop sign nebo také lollipop follicles. Jedná se o sklerotizaci/hyalinizaci penetrujících cév vstupujících do zmenšených germinál-

ních center. Plášťová zóna folikulů je naopak rozšířená s charakteristickým koncentrickým řazením lymfocytů, které dostalo výstižný anglický název onion skin. Tyto hyperplastické plášťové zóny mohou dokonce splývat a obsahovat více než jedno germinální centrum, tzv. twinning. Dále v některých případech může docházet k hyperplazii folikulárních dendritických buněk, či dokonce k jejich dysplastickým změnám. Další důležité změny probíhají také v interfolikulárním prostoru. Jedná se o extenzivní proliferaci kapilár, někdy vč. perivaskulární hyalinizace. Buněčná populace těchto oblastí je smíšená se zastoupe-

Tab. 2. Vyšetření prováděná v rámci diagnostiky a diferenciální diagnostiky unicentrické Castlemanovy choroby mezinárodního doporučení pro diagnostiku a léčbu z roku 2020 [17].

Doporučená vyšetření [3]	Metody
zobrazení	FDG-CT/PET nebo CT krku, hrudníku břicha, pánve
histopatologie	rozlišení na hyalinně-vaskulární, plazmocelulární nebo smíšené onemocnění
imunohistochemické barvení	imunohistochemické barvení na EBER, LANA-1, lymfomové markery, příp. vyšetření klonality plazmocytů
vyšetření klonality	IgH genový rearrangement, TCR klonalita
virologické vyšetření	HIV sérologie, HHV-8 qPCR (z periferní krve)
biochemické vyšetření zaměřené na známky systémové zánětlivé reakce	funkce ledvin, jater, CRP, sedimentace erytrocytů, fibrinogen, imunoglobuliny kvantitativně, volné lehké řetězce, albumin a celková bílkovina, prokalcitonin
autoimunity (pokud je podezření)	ANA, revmatoidní faktor
monoklonální gamapatie, pokud je na ni podezření	imunofixační stanovení typu monoklonálního imunoglobulinu a denzitometrické stanovení jeho kvantity, imunoglobuliny kvantitativně, příp. typizace IgG1–4 pro podezření na nemoc asociovanou s IgG4, příp. kostní dřeň
vyšetření funkcí důležitých orgánů, pokud je ložisko v jejich blízkosti	echokardiografie, funkční vyšetření plic

ANA – protilátky proti antigenům buněčného jádra, CRP – C-reaktivní protein, EBER – malé RNA kódované virem Epstein-Barr, HHV-8 – humánní herpesvirus typu 8, LANA-1 – latent antigen of nuclear antigen 1, qPCR – kvantitativní polymerázová řetězová reakce, TCR – T cell receptor

ním T-lymfocytů, plazmocytů, imuno-blastů a eozinofilů. Esenciálním znakem odlišujícím hyalinně vaskulární typ CD od plazmocelulárního typu UCD či MCD je nepřítomnost větších ploch plazmocytů. Lymfatické splavy/sinusy jsou při této jednotce spíše nenápadné či oblite-rované, pouzdro lymfatické uzliny je va-zivově zesílené.

Podrobně se o histologických for-mách lze dočíst v publikacích od Fajgen-bauma [26] a dalších [30,40] věnujících se diagnostice této nemoci.

Přehled doporučených vyšetření po zjištění diagnózy lokalizované CD či MCD je uveden v tab. 2. Vždy se do-po-ručuje provést imunohistochemické vy-šetření přítomnosti infekce HHV-8, která může být výjimečně i u lokalizované formy. V histologickém vyšetření se de-tekce latency-associated nuclear anti-gen-1 (LANA-1) jako průkaz infekce a pa-ralelně s tím probíhá detekce HHV-8, HIV a EB viremie metodou PCR. Klinické vy-šetření se musí zaměřit na přítomnost příznaků systémové zánětlivé reakce a dále na retenci tekutiny (otoky dolních končetin), pleurální výpotky, ascites. Ve většině případů však jsou tato vyšetření

negativní, protože onemocnění je labo-ratorně asymptomatické, jak tomu bylo i v popsaném případě [28].

Diferenciální diagnostika

Histologicky je nutno vyloučit podobné se chovající afekce: thymom, folikulární lymfom, angioimunoblastický T lym-fom. Také některé infekce (HIV) a au-toimunitní nemoci mohou vytvořit lym-fadenopatie podobné morfologické struktury, ale v těchto případech tyto struktury nejsou unicentrické [28]. Cho-roby, které mohou morfologicky připo-mínat UCD a které je třeba diferenciálně odlišit, jsou uvedeny v tab. 3.

Barvení cílené na podtřídu imuno-globulinu IgG4 popisuje někdy hra-niční počet IgG4 pozitivních plazmocytů a v důsledku toho je diagnóza uzavírána jako CD / nemoc asociovaná s IgG4. Od roku 2010 postupně narůstá v databázi PubMed počet publikací o případech, kdy byly u jednoho pacienta prokázány jak známky nemoci asociované s IgG4, tak i CD. V obou případech se jedná o choroby lymfatického systému a v jejích etiopatogenezi hraje klíčovou roli porucha imunity.

V době, kdy obě nemoci byly léčeny anti-CD20 protilátkou, to nepředstavo-valo problém. Ale v době, kdy se nemoc asociovaná s IgG4 léčí kombinacemi za-loženými na anti-CD20 protilátce a MCD zase anti-IL6 protilátkou, začalo odli-šení těchto dvou nemocí získávat na důležitosti. V literatuře lze najít popis klinických, laboratorních a morfologic-kých znaků, které by měly pomoci odli-šit tyto jednotky [41–46]. Ale ne vždy je to možné a diagnóza bývá uzavřena jako CD / nemoc asociovaná s IgG4.

Po vyloučení jiných chorob a po potvr-zení CD by měla následovat zobrazovací vyšetření s cílem určit, zda jde o solitární, či o mnohočetný proces, tedy vyšetření podobné jako u lymfomů: CT krku, hrud-níku, břicha a pánve anebo provedení FDG-PET/CT. Cílem je rozlišení UCD od MCD a případná detekce jiných chorob. Podezření na UCD se zvyšuje v případě značného zvětšení jen jedné lymfatické uzliny nebo zvětšení více uzlin v jedné oblasti s mírným až intenzivním post-kontrastním enhancementem při CT zobrazení. Podrobnou charakteristiku zobrazovacích znaků CD popsali Kouka-lová et al. [47] a Koa et al. [48].

Tab. 3. Diferenciální diagnostika unicentrické Castlemanovy choroby.

Nemoci, které morfologicky které mohou připomínat UCD, převzato z mezinárodního doporučení pro diagnostiku a léčbu UCD [17].

Infekční nemoci

HIV-asociovaná lymfadenopatie
syfilis
infekce EBV
inflamatorní pseudotumor

Neoplazie

Hodgkinův lymfogranulom
nehodgkinské lymfomy
folikulární dendritický sarkom
plazmocytom

Autoimunitní a další choroby

systémový lupus erythematosus,
revmatoidní artritida, Feltyho syndrom
folikulární hyperplazie
autoimunitní lymfoproliferativní syndrom
HHV-8 asociovaná MCD nebo iMCD

EBV – virus Epsteina-Barrové,
HHV-8 – humánní herpesvirus
typu 8, iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, UCD – unicentrická Castlemanova choroba

Léčba UCD

Zásadní pro způsob léčby je zodpovězení otázky, zda je ložisko resekovatelné, nebo nikoliv. To je vždy subjektivní hodnocení operujícího chirurga. Jde o léčebný postup, který závisí na rozhodnutí chirurga, zda lze, či nelze operovat.

Resekovatelná UCD

Již Castleman popsal kurativní operační léčbu a na tomto způsobu léčby se od dob prvních případů popsaných Castlemanem nic nezměnilo. Pokud se podaří kompletní resekce izolovaného ložiska, tak by měly vymizet veškeré patologické laboratorní abnormality, pokud vůbec byly přítomny, a případné symptomy. Dispenzieri et al. publikovali 91% 5leté přežití v sérii 53 operovaných pacientů [49].

Talat et al. popsali podobné výsledky operační léčby, dlouhodobé celkové

přežití bylo > 90 % u skupiny 278 operovaných pacientů. V této práci již rozlišovali, zda předmětem resekce byla periferně, nebo centrálně lokalizovaná lymfadenopatie.

Ze skupiny s periferně lokalizovanou lymfadenopatií zemřel pouze jeden pacient z 68 (1,5 %) v návaznosti na výkon, důvod nebyl udán. Ze skupiny s centrálně lokalizovanou lymfadenopatií, u nichž byla provedena resekce ložiska UCD, zemřelo devět (6,1 %) ze 148 pacientů.

Pokud nebyly přítomny další symptomy, tak reziduální malé lymfatické uzliny v okolí resekovaného ložiska v průběhu sledování vymizely [38].

Neresekovatelná UCD

Neresekovatelná ložiska jsou obvykle umístěna v mediastinu v blízkosti bronchů a velkých cév. Rozhodnutí, jak dále postupovat, závisí na tom, zda nelze operovat pro velký objem komprimující důležité struktury nebo pro systémovou zánětlivou odpověď [28,50].

Neresekovatelná UCD bez systémových zánětlivých projevů a bez příznaků komprese

Lymfadenopatie, které je nepříznaková, a přitom není resekovatelná, může zůstat dlouho stabilní či růst jen pozvolna. Zde je možné přistoupit ke sledování za předpokladu, že laboratorní parametry jsou v normě, pacient je bez příznaků a není pravděpodobné, že v dohledné době vzniknou příznaky z komprese důležitých orgánů a struktur těla. A samozřejmě rozhodnutí závisí na očekávané délce života konkrétního pacienta. V případě, že je pravděpodobné, že se brzy objeví příznaky z komprese, je nutno postupovat agresivněji, jako kdyby již komprese byla přítomna. Kontroly se zobrazovacími a laboratorními vyšetřeními se doporučuje provádět v ročních intervalech, stejně jako další vyšetření [28].

Neresekovatelná UCD s příznaky komprese

Parciální resekce je jistě jednou z možností. Ale pak musí následovat pečlivé sledování. Na základě popisů případů, kdy došlo ke zmenšení ložiska po po-

dání rituximabu či rituximabu a kortikosteroidů a dalších léků (cyklofosfamidu), se doporučuje vyzkoušet tuto neoadjuvantní systémovou léčbu. Vyplývá to z předchozích případů i z poslední studie s 21 pacienty s neresekovatelnou UCD. Tito nemocní dostali steroidy, chemoterapii, rituximab nebo tocilizumab. U sedmi z nich se podařila kurativní resekce [43]. Ale i z dalších publikací vyplývá přínos této předoperační medikamentózní léčby [51–53].

Dle mínění citovaného doporučení se považuje za léčbu volby v této adjuvantní indikaci rituximab s kortikoidy v monoterapii nebo s přidáním cytostatika, obvykle cyklofosfamidu, anebo kombinovanou chemoterapií. Při nedostatečném efektu je možné vyzkoušet další alternativní léky s popsanou účinností u MCD. Předoperační léčba by měla zmenšit velikost UCD ložiska a to by pak mělo být totálně resekováno.

Naši předchozí pacienti s UCD byli řešeni vždy radikální operací. Pouze v jednom předchozím případě se jednalo o lokalizovanou formu, jejíž odstranění by vyžadovalo resekci duodena, tedy mutilující operaci. V tomto případě jsme použili léčbu rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem, tedy stejný režim, jaký jsme dříve používali pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie, než bendamustin nahradil cyklofosfamid. Infiltrace po ukončení této léčby totálně vymizela. Pacient ale přestal dojíždět na kontroly, takže jeho osud dále neznáme. Stejnou kombinaci jsme použili u této mladé ženy. Ta však měla pro nás nevysvětlenu nesnášenlivost cyklofosfamidu, a proto jsme jej nahradili bendamustinem, který naopak tolerovala bez jakýchkoliv nežádoucích účinků.

Neresekovatelná UCD s příznaky systémové zánětlivé reakce bez příznaků komprese

Případy, kdy UCD způsobuje systémové zánětlivé příznaky, jsou velmi vzácné, ale jsou v literatuře popsány. Tato systémová zánětlivá reakce je způsobena lokálně produkovaným IL-6 dle předchozích studií. Tento závěr vyplynul z případů, u nichž po totálním odstranění patologického ložiska UCD zcela

Tab. 4. Radioterapie lokalizované unicentrické Castlemanovy choroby, počet pacientů, dávka a výsledky radioterapie.

Autor	Věk / muž, žena	Lokalizace	Rozměr (cm)	Dávka (Gy)	Léčebná odpověď	Sledování (měsíce)
Fitzpatrick et Brown [55]	54 / muž	pánev	neuveden	45	PR	24
Nordstrom et al. [56]	50 / žena	mezenterická	7 × 7	27	CR	8
Stokes et al. [57]	45 / muž	paraspinální	neuveden	39,6	SD	60
Weisenburger et al. [58]	51 / žena	mezenterická	7	27	PR	15
Massey et al. [59]	15 / žena	mediastinum	neuveden	30,4	PR	26
Veldhuis et al. [60]	62 / muž	pravá axila	neuveden	40	CR	24
Bowne et al. [61]	30 / muž	pánev	20 × 15	45	MR	24
Chronowski et al. [62]	38 / žena	retroperitoneum	10	40	CR	17
	24 / žena	mediastinum	9	39,6	PR	12
	37 / muž	mediastinum	6	40	CR	20
	51 / žena	pravá axila	4,4	39,6	CR	35
Neuhof et Debus [63]	24 / žena	mediastinum	13	45	SD	12
	71 / muž	mediastinum	10	45	PD	5
	38 / žena	krk	3,9	40	CR	175
Li et al. [64]	55 / žena	mediastinum	4,3	60	PR	8
Matthiesen et al. [65]	47 / žena	mediastinum	5,5 × 4,6	43,2	PR	10
Miranda et al. [66]	33 / muž	levá plic	7,2 × 5,5	40	PR	36

CR – kompletní odpověď, MR – minimální odpověď, PD – progres nemoci, PR – částečná odpověď, SD – stabilizace nemoci

vymizely zánětlivé příznaky. A protože léčba blokující účinek IL-6 má efekt u iMCD, tak se doporučuje i u pacientů s UCD se systémovou zánětlivou reakcí před provedením chirurgické i radioterapeutické léčby. Existují dva preparáty blokující účinek IL-6, tocilizumab a siltuximab. Pro léčbu Castlemanovy choroby však je v ČR, v Evropě a v USA registrován pouze siltuximab [54]. Pokud léčba blokující IL-6 je efektivní a pacient je bez symptomů, je možno přistoupit k operaci. A pokud by operace nebyla z nějakého důvodu možná, tak jej lze ponechat na léčbě blokující účinky IL-6. Pokud při medikamentózní léčbě přetrvávají problémy způsobené UCD, je na zvážení radioterapie, pokud jsou stále kontraindikace operace [28].

Neresekovatelná UCD

i po medikamentózní léčbě

Pacienti, u nichž nepomohla žádná z výše uvedených modalit, jsou kandidáti na radioterapii.

V tab. 4 uvádíme přehled publikací, jejichž autoři popisují vlastní zkušenost s léčbou UCD choroby radioterapií a použité dávky záření [55–66]. Recentní přehled zkušeností s radioterapií uvádějí Rodrigues et al. se závěrem, že místo radioterapie při léčbě UCD je tam, kde problém nelze vyřešit operací [67]. V případě použití radioterapie je nutno myslet na pozdní následky, a proto zvláště u mladých lidí je nutno její indikaci pečlivě uvážit anebo vyzkoušet jiné alternativy, u kterých byl popsán efekt v případě iMCD: kortikosteroidy, cyklosporin A, sirolimus, chemoterapie. Možnosti radiační léčby rozvádí knižní publikace Radiační onkologie [68].

Intermediární forma CD

Intermediární forma je taková, která nesplňuje podmínky ani UCD, ani iMCD. Pacienti s intermediární formou mají obvykle postiženy dvě až tři sousedící lymfatické uzliny, ale obvykle nemají laboratorní abnormality. Tyto případy se

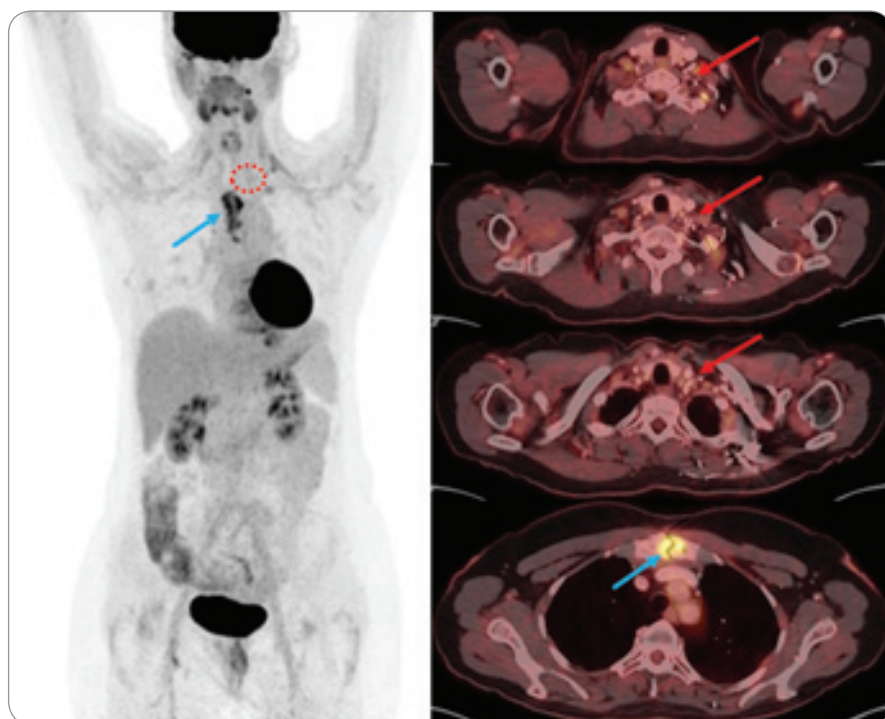
popisují jako regionální či oligocentrická CD. Je jich málo a ty, co byly popsány, klinicky a histopatologicky odpovídají UCD [69]. Proto se v těchto případech doporučuje také operační odstranění nebo debulking operace. Pokud jsou však po debulking operaci systémové příznaky, doporučuje se léčba dle postupů pro iMCD.

Průběh, prognóza a choroby, které jsou asociovány s UCD

Délku života UCD obvykle neovlivňuje, pokud se nevyskytne navazující závažná choroba. Pacienti s UCD mají ovšem vyšší riziko rozvoje paraneoplastického pemphigu, bronchiolitis obliterans, cévních neoplazií (angiosarkomů), sarkomů z folikulárních dendritických buněk a zřejmě i lymfomů [70–75].

Sledování po léčbě

Po ukončení léčby UCD se doporučuje první kontrolní vyšetření po 3 měsících a následujících 5 let by se mělo



Obr. 7. FDG-PET/CT kontrola potvrzující totální odstranění původního ložiska Castlemanovy choroby. 16. 10. 2024 proběhlo radikální odstranění ložiska Castlemanovy choroby z ministernotomie. Kontrolní FDG-PET/CT trupu bylo provedeno po 19. 3. 2025. Vlevo MIP projekce v černobílé barevné škále. Vpravo fúzované PET/CT řezy v axiální rovině 3× v místech původního nálezu (označení červeně) a s metabolicky aktivní jizvou po sternotomii (označení modře). Jizva po sternotomii může být aktivní i rok, poraněné svaly a měkké tkáně několik měsíců po operačním výkonu.

provádět 1× ročně zobrazovací vyšetření k vyloučení recidivy nemoci a zároveň s tím laboratorní a klinické vyšetření. V následujících letech pak jen klinické a laboratorní vyšetření, pokud nevznikne podezření na recidivu, a tedy další indikace k zobrazovacímu vyšetření. Výše uvedené riziko pozdějšího výskytu dalších chorob, uvedených v přechodném odstavci, je důvodem pro nabídnutí dlouhodobé dispenzarizace pacientovi [28].

Závěr

Diferenciální diagnostika lymfadenopatie je velmi obsáhlá a obtížná. Základem je vždy odebrání dostatečného materiálu pro histologickou diagnostiku. Obvykle patologové požadují celou exstirpovanou uzlinu, zde se však podařilo stanovit diagnózu z punkční biopsie. Léčba UCD je většinou úkol pro operátora. Pokud je však ložisko příliš velké na bezpečné odstranění, je možnost jej

zmenšit medikamentózní léčbou, což v našem případě umožnilo radikální operaci. Ale i po radikálním odstranění by tito pacienti měli být sledováni v centru, jehož lékaři jsou obeznámeni s riziky, které těmto osobám hrozí.

Dedikace: Článek vznik v souvislosti s institucionální podporou MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Podíl autorů: MUDr. P. Opletal excelentním odběrem vzorku punkční biopsií umožnil MUDr. P. Fabianovi stanovit diagnózu UCD. Výše popsaná léčba umožnila doc. Horváthovi a jeho týmu kurativní operaci, jejíž výsledek potvrdil patolog MUDr. L. Frola. O velikosti tumoru jsme se orientovali dle hodnocení PET/CT zobrazení provedeném doc. Z. Řehákem a MUDr. R. Koukalovou. Všichni uvedení autoři se podíleli na tvorbě textu.

Literatura

1. Castleman B, Towe VW. Case report of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises; Case No. 40351. *N Engl J Med* 1954; 251(10): 396–400. doi: 10.1056/NEJM195409022511008.
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4): 822–830. doi: 10.1002/1097-

0142(195607/08)9:4<822::aid-cnrcr2820090430>3.0.co;2-4.

3. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other localization. *Cancer* 1972; 29(3): 670–683. doi: 10.1002/1097-0142(197203)29:3<670::aid-cnrcr2820290321>3.0.co;2-#.
4. Gaba AR, Stein RS, Sweet DJ et al. Multicentric giant node hyperplasia. *Amer J Clin Pathol* 1978; 69(1): 86–90. doi: 10.1093/ajcp/69.1.86.
5. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86(4): 1276–1280.
6. Chadburn A, Cesarman E, Nador RG et al. Kaposi's sarcoma – associated herpesvirus sequences in benign lymphoid proliferations not associated with human immunodeficiency virus. *Cancer* 1997; 80(4): 788–797.
7. Riu P, Noël LH, Droz D et al. Glomerular involvement in lymphoproliferative disorders with hyperproduction of cytokines (Castleman, POEMS). *Adv Nephrol Necke Hosp* 2000; 30: 305–331.
8. Masaki Y, Nakajima A, Iwao H et al. Japanese variant of multicentric castleman's disease associated with serositis and thrombocytopenia – a report of two cases: is TAFRO syndrome (Castleman- Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? *J Clin Exp Hematop* 2013; 53(1): 79–85. doi: 10.3960/jslrt.53.79.
9. Kawabata H, Takai K, Kojima M et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly. *J Clin Exp Hematop* 2013; 53(1): 57–61. doi: 10.3960/jslrt.53.57.
10. Inoue M, Ankou M, Hua J et al. Complete resolution of TAFRO syndrome (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulon fibrosis and organomegaly) after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A: a case report. *J Clin Exp Hematop* 2013; 53(1): 95–99. doi: 10.3960/jslrt.53.95.
11. Tedesco S, Postacchini L, Manfredi L et al. Successful treatment of a Caucasian case of multifocal Castleman's disease with TAFRO syndrome with pathophysiology targeted therapy – a case report. *Exp Hematol Oncol* 2015; 4(1): 3. doi: 10.1186/2162-3619-4-3.
12. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011; 16(9): 1316–1324. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0075.
13. Munshi N, Mehra M, van de Velde H et al. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(5): 1252–1260. doi: 10.3109/10428194.2014.953145.
14. Caselli E, Padovani D, Di Carlo R et al. Parotid localized Castleman's disease and HHV-8 infection: a case report. *Head Neck Surg* 2008; 265(3): 377–380. doi: 10.1007/s00405-007-0453-3.
15. Krajc K, Mirošević Š, Sajovic J et al. Marital status and survival in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2023; 12(2): 1685–1708. doi: 10.1002/cam4.5003.
16. Ai L, Li N, Tan HL et al. Effects of marital status on survival of medullary thyroid cancer stratified by age. *Cancer Med* 2021; 10(24): 8829–8837. doi: 10.1002/cam4.4388.
17. Adam Z, Klimeš J, Pour L et al. Maligní onemocnění, psychika a stres. Praha: Grada Publishing 2019.
18. Pauwels P, Dal Cin P, Vlasveld LT et al. A chromosomal abnormality in hyaline vascular Castleman's disease: evidence for clonal proliferation of dysplastic stromal cells. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(6): 882–888. doi: 10.1097/0000478-200006000-00016.

19. Smith D, Eichinger A, Rech A et al. Spatial and single cell mapping of Castleman disease reveals key stromal cell types and cytokine pathways. *bioRxiv* 2024; 9: 2024.09.09.609717. doi: 10.1101/2024.09.09.609717.
20. Shi X, Liao M, Yin X et al. Case report: the stroma-rich variant of Castleman's disease of hyaline-vascular type with atypical stromal cell proliferation and malignant potential: an exceptional rare case occurred in mediastinal lymph node. *Front Oncol* 2023; 13: 1008587. doi: 10.3389/fonc.2023.1008587.
21. Singh KI, Gollapudi S, Kumar J et al. Castleman disease with an associated stromal spindle cell proliferation, PDGFRB mutation and p53 expression: clonal origins of a rare disease. *Front Oncol* 2022; 12: 857606. doi: 10.3389/fonc.2022.857606.
22. Chang KC, Wang YC, Hung LY et al. Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castleman disease. *Mod Pathol* 2014; 27(6): 823–831. doi: 10.1038/modpathol.2013.202.
23. Lyapichev KA, Sukswai N, Strati P et al. Unicentric Castleman disease, hyaline vascular variant, stromal rich, with increased plasma cells and a high level of serum IL-6: raising the diagnostic and therapeutic issues. *Ann Diagn Pathol* 2019; 43: 151398. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.08.002.
24. Li Z, Lan X, Li C et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease. *Leukemia* 2019; 33(4): 1035–1038. doi: 10.1038/s41375-018-0323-6.
25. Cokelaere K, Debiec-Rychter M, De Wolf-Peeters C et al. Hyaline vascular Castleman's disease with HMGIC rearrangement in follicular dendritic cells: molecular evidence of mesenchymal tumorigenesis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(5): 662–669. doi: 10.1097/0000478-200205000-00013.
26. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; 129(12): 1646–1657. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933.
27. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2018; 132(20): 2115–2124. doi: 10.1182/blood-2018-07-862334.
28. van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv* 2020; 4(23): 6039–6050. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003334.
29. Tóthová E, Fričová M, Sokol L. Castlemanova choroba. *Hematol Transfuz* 1993; 3(1): 19–26.
30. Fichtle J, Treška V, Šulc R et al. Castleman disease – unusual finding after operation of retroperitoneal tumor of young patient. *Rozhl Chir* 2016; 95(2): 91–94.
31. Škach J, Vytiska J, Gaalová R et al. Castlemanova choroba imitující tumor perikardu. *Kaz Alergol Pneumol ORL* 2014; 11(1): 3–7.
32. Závadová Š, Jiráček P, Šyrůček M et al. Castlemanova choroba – mimicking a malignant lymphoma. *Otorinolaryngol Foniatr* 2014; 63(4): 246–250.
33. Szturcz P, Plank L, Křístek J et al. Castlemanova choroba v obrazech. *Postgrad Med* 2014; 16(1): 81–88.
34. Rovenský J, Lee B, Kozák I. Castlemanova choroba – multicentrická angiofolikulární lymfoidní hyperplazie. *Oftalmorevmatologie*. Praha: Galén 2017: 221–226.
35. Penka I, Kala Z, Zetelová A et al. Castleman's disease – surgical treatment, case reports. *Rozhl Chir* 2016; 95(12): 457–461.
36. Jakubec P, Kolek V, Jakubcová T et al. Castlemanova nemoc – asymptomatický tumor mediastina. *Studia Pneumol Phtiseol* 2005; 65(4): 166–171.
37. Smolár M, Šutiak L, Mikolajčík A et al. Gastric lymphoma as a cause of massive bleeding in a patient with Castleman's disease. *Rozhl Chir* 2010; 89(5): 320–324.
38. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg* 2012; 255(4): 677–684. doi: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc.
39. Fayand A, Boutboul D, Galicier L et al. Epidemiology of Castleman disease associated with AA amyloidosis: description of 2 new cases and literature review. *Amyloid* 2019; 26(4): 197–202. doi: 10.1080/13506129.2019.1641078.
40. El Hussein S, Evans AG, Fang H et al. Unicentric Castleman disease: illustration of its morphologic spectrum and review of the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2024; 148(1): 99–106. doi: 10.5858/arpa.2022-0404-RA.
41. Zhang X, Zhang P, Peng L et al. Clinical characteristics of a concurrent condition of IgG4-RD and Castleman's disease. *Clin Rheumatol* 2018; 37(12): 3387–3395. doi: 10.1007/s10067-018-4165-4.
42. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y et al. Immunoglobulin G4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. *Rheumatology* 2022; 61(2): 490–501. doi: 10.1093/rheumatology/keab634.
43. Kinugawa Y, Uehara T, Iwaya M et al. IL-6 expression helps distinguish Castleman's disease from IgG4-related disease in the lung. *BMC Pulm Med* 2021; 21(1): 219. doi: 10.1186/s12890-021-01603-6.
44. Yoshimi R, Nakajima H. Idiopathic multicentric Castleman's disease as a mimicker of IgG4-related disease. *Intern Med* 2024. doi: 10.2169/internalmedicine.4793-24.
45. Kawano M, Hara S, Yachie A et al. HHV-8-negative multicentric Castleman disease patients with serological, histopathological and imaging features of IgG4-related disease. *Rheumatology* 2021; 60(1): e3–e4. doi: 10.1093/rheumatology/keaa362.
46. Miglio M, Montanelli GA, Rossi FG et al. Connecting the dots in a case of multiple lymphadenopathies: IgG4-related disease or Castleman disease? *Intern Emerg Med* 2025; 20(1): 207–211. doi: 10.1007/s11739-024-03734-0.
47. Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z et al. FDG-PET/CT for initial staging and response assessment in Castleman disease – retrospective single-center study of 29 cases. *Klin Onkol* 2021; 34(2): 120–127. doi: 10.48095/ccko2021120.
48. Koa B, Borja AJ, Fajgenbaum DC et al. Emerging role of 18F-FDG PET/CT in Castleman disease: a review. *Insights Imaging* 2021; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13244-021-00963-1.
49. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 2012; 87(11): 997–1002. doi: 10.1002/ajh.23291.
50. Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S et al. Treatment and outcome of unicentric Castleman disease: a retrospective analysis of 71 cases. *Br J Haematol* 2019; 186(2): 269–273. doi: 10.1111/bjh.15921.
51. Mohan M, Meek JC, Meek ME et al. Combinatorial treatment for unresectable unicentric Castleman disease. *Eur J Haematol* 2021; 107(4): 484–488. doi: 10.1111/ejh.13685.
52. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest* 2010; 138(5): 1239–1241. doi: 10.1378/chest.09-2084.
53. Baek HJ, Kook H, Han DK et al. Unicentric Castleman disease relapsed after rituximab-CHOP chemotherapy or radiation therapy in an adolescent. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34(5): e206–e208. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182352dc7.
54. Abid MB, Peck R, Abid MA et al. Is tocilizumab a potential therapeutic option for refractory unicentric Castleman disease? *Hematol Oncol* 2018; 36(1): 320–323. doi: 10.1002/hon.2420.
55. Fitzpatrick PJ, Brown TC. Angiofollicular lymph node hyperplasia. *Can Med Assoc J* 1968; 99(25): 1259–1262.
56. Nordstrom DG, Tewfik HH, Latourette HB. Plasma cell giant lymph node hyperplasia responding to radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 130(1): 169–171. doi: 10.2214/ajr.130.1.169.
57. Stokes SH, Griffith RC, Thomas PR. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) associated with vertebral destruction. *Cancer* 1985; 56(4): 876–879. doi: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<876::aid-cncr2820560429>3.0.co;2-c.
58. Weisenburger DD, DeGowin RL, Gibson P et al. Remission of giant lymph node hyperplasia with anemia after radiotherapy. *Cancer* 1979; 44(2): 457–462. doi: 10.1002/1097-0142(197908)44:2<457::aid-cncr2820440212>3.0.co;2-4.
59. Massey GV, Kornstein MJ, Wahl D et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) in an adolescent female. Clinical immunologic findings. *Cancer* 1991; 68(6): 1365–1372. doi: 10.1002/1097-0142(19910915)68:6<1365::aid-cncr2820680630>3.0.co;2-q.
60. Veldhuis GJ, van der Leest AH, de Wolf JT et al. A case of localized Castleman's disease with systemic involvement: treatment and pathogenetic aspects. *Ann Hematol* 1996; 73(1): 47–50. doi: 10.1007/s002770050201.
61. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999; 85(3): 706–717. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<706::aid-cncr21>3.0.co;2-7.
62. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92(3): 670–676. doi: 10.1002/1097-0142(20010801)92:3<670::aid-cncr1369>3.0.co;2-q.
63. Neuhofer D, Debus J. Outcome and late complications of radiotherapy in patients with unicentric Castleman disease. *Acta Oncol* 2006; 45(8): 1126–1131. doi: 10.1080/02841860600812701.
64. Li YM, Liu PH, Zhang YH et al. Radiotherapy of unicentric mediastinal Castleman's disease. *Chin J Cancer* 2011; 30(5): 351–356. doi: 10.5732/cjc.010.10402.
65. Matthiesen C, Ramgopal R, Seavey J et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of unicentric Castleman's disease: a case report and review of the use of radiotherapy in the literature. *Radiol Oncol* 2012; 46(3): 265–270. doi: 10.2478/v10019-012-0008-0.
66. Miranda FA, Faria VH, Arruda GV et al. Radiation therapy in the treatment of unicentric Castleman's disease. *J Bras Pneumol* 2013; 39(1): 116–118. doi: 10.1590/s1806-37132013000100019.
67. Rodriguez C, Rivera Rubi L, Menjivar O et al. The role of radiation therapy in unicentric Castleman disease: a case report. *Cureus* 2023; 15(11): e49687. doi: 10.7759/cureus.49687.
68. Šlampa P. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf 2021.
69. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol* 2018; 180(2): 206–216. doi: 10.1111/bjh.15019.
70. Raza HA, Nokes BT, Rosenthal AC et al. Unicentric Castleman disease complicated by paraneoplastic bronchiolitis obliterans and pemphigus. *Respir Med*

Case Rep 2018; 25: 129–132. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.08.002.

71. Ohzono A, Sogame R, Li X et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. Br J Dermatol 2015; 173(6): 1447–1452. doi: 10.1111/bjd.14162.

72. Gerald W, Kostianovsky M, Rosai J. Development of vascular neoplasia in Castleman's disease. Report of

seven cases. Am J Surg Pathol 1990; 14(7): 603–614. doi: 10.1097/00000478-199007000-00001.

73. Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S et al. Treatment and outcome of unicentric Castleman disease: a retrospective analysis of 71 cases. Br J Haematol 2019; 186(2): 269–273. doi: 10.1111/bjh.15921.

74. Dong Y, Wang M, Nong L et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman

disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an unfavourable prognostic factor. Br J Haematol 2015; 169(6): 834–842. doi: 10.1111/bjh.13378.

75. Jain P, Milgrom SA, Patel KP et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with follicular dendritic cell sarcoma. Br J Haematol 2017; 178(3): 403–412. doi: 10.1111/bjh.13378.

Informace z České onkologické společnosti

Záписы ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 18. 2. a 18. 3. 2025 naleznete **www.linkos.cz**.

Multimodální prehabilitace v onkogynekologii – případová studie

Multimodal prehabilitation in oncogynecology – a case study

Sládková P.^{1–3}, Tichá M.^{1,2}, Kotrbová K.¹, Ševčíková D.¹, Vlastníková Z.¹, Šályová A.¹, Švábenická M.⁴, Brtnický T.⁵

¹ Oddělení fyziatrie a léčebné rehabilitace, FN Bulovka, Praha

² Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT, Kladno

³ Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

Souhrn

Východiska: Multimodální prehabilitace v onkogynekologii je založena na úzké spolupráci onkologů a onkogynekologů s prehabilitačním týmem. Součástí týmu jsou rehabilitační lékaři, fyzioterapeuti, ergoterapeuti, nutriční terapeut a klinický psycholog. Cílem je dosažení maximálně možného psychosenzomotorického potenciálu před plánovaným radikálním operačním výkonem. **Případ:** U 66leté pacientky s diagnostikovaným high-grade serózním ovariálním karcinomem IIIC dle FIGO byla po skončení neoadjuvantní chemoterapie indikována 21denní lůžková prehabilitace v režimu 4/7. Prehabilitaci dominovala individuální fyzioterapie a ergoterapie s frekvencí 2× denně po dobu 20–30 min. Byly aplikovány terapeutické programy obsahující prvky kardiorepiračního tréninku, relaxačních metod, svalového i kognitivního tréninku. Terapie byla doplněna i o prvky teleprehabilitace v domácím prostředí. **Závěr:** Vyhodnocením aplikovaných funkčních testů lze demonstrovat významné zlepšení celkové fyzické kondice, respiračních parametrů i kvality života popisované pacientky.

Klíčová slova

prehabilitace – disabilita – kvalita života – onkogynekologie

Summary

Background: Multimodal prehabilitation in oncogynecology is based on close collaboration between oncologists, oncogynecologists and the prehabilitation team. The team includes rehabilitation physicians, physiotherapists, occupational therapists, a nutritional therapist and a clinical psychologist. The aim is to achieve the maximum possible psychosensomotor potential before the planned radical surgery. **Case:** A 66-year-old female patient diagnosed with high-grade serous ovarian carcinoma, stage IIIC according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification, after completion of neoadjuvant chemotherapy, was indicated for 21 days of inpatient prehabilitation in a 4/7 regimen. Prehabilitation was dominated by individual physiotherapy and occupational therapy with a frequency of twice a day for 20–30 minutes. Therapeutic programs containing elements of cardiorespiratory training, relaxation methods, muscular and cognitive training were applied. The therapy was supplemented with elements of telerehabilitation in the home environment. **Conclusion:** The evaluation of the applied functional tests demonstrates a significant improvement in the overall physical condition, respiratory parameters and quality of life of the patient described.

Key words

prehabilitation – disability – quality of life – oncogynecology

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Bc. Petra Sládková, Ph.D.

Oddělení fyziatrie
a léčebné rehabilitace
FN Bulovka
Budínova 2
180 00 Praha

Obdrženo/Submitted: 6. 1. 2025

Přijato/Accepted: 23. 1. 2025

doi: 10.48095/ccko2025144

Úvod

Prehabilitace je chápána jako soubor intervencí s cílem zvýšení odolnosti a funkční kapacity pacientky před plánovanou stresovou událostí – operačním výkonem [1]. Na začátku prehabilitace je zásadní aplikovat funkční testy, které nám objektivizují nejen vstupní funkční stav pacientky, ale i stupeň jejich disability, kvalitu života. Disability je definována jako snížení funkčních schopností na úrovni těla, jedince nebo společnosti, které vzniká, když se zdravotní stav konfrontuje s bariérami prostředí [2]. Na základě analýzy publikovaných klinických studií byly vybrány následující funkční testy. Z objektivních funkčních testů byly aplikovány testy zaměřené na vyšetření motorických a respiračních funkcí: 5× Sit-to-Stand Test (5SST), 6mi-

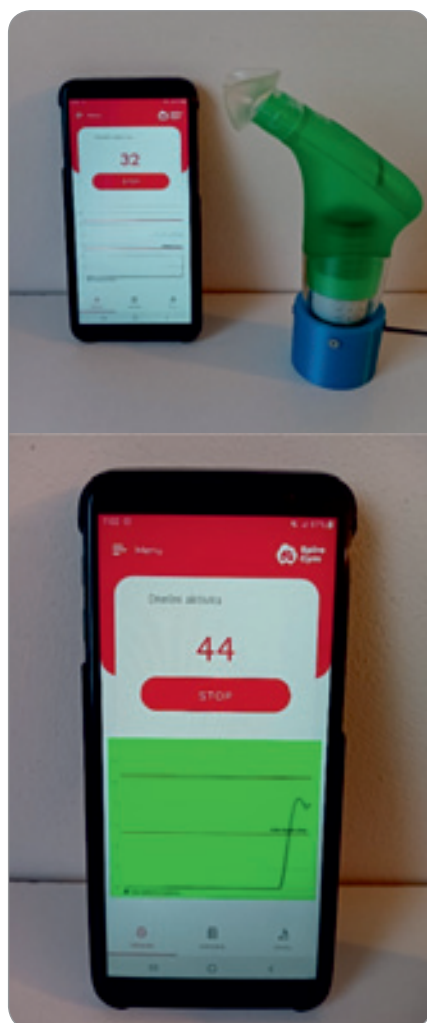
nutový test chůze (6MWT), Timed Up and Go test (TUG), a Hand Grip, což je test hodnotící sílu stisku ruky pomocí dynamometru [3–5]. Pro detekci eventuálního deficitu v oblasti kognitivních funkcí byl vybrán Montrealský kognitivní test (MoCA test-Montreal Cognitive Assessment) [6,7]. Ze subjektivních funkčních testů byly aplikovány tři testy zaměřené na psychosociální faktory: škála vnímaného stresu (PSS-10 – Perceived Stress Scale), WHODAS 2.0 (WHO Disability Assessment Schedule) a Borgova škála subjektivně vnímaného úsilí, škála odhadu vnímané intenzity zátěže (RPE – Borg rating of perceived exertion) [8–10].

Popis případu

Jedná se o 66letou pacientku s bolestmi v podbřišku, flatulencí, ascitem, u které

byl diagnostikován high-grade serózní ovariální karcinom (high-grade serous carcinoma – HGSC) ve III. klinickém stadiu, tj. lokálně pokročilý karcinom šířící se mimo pánev, stadium IIIC dle klasifikace International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Dle CT hrudníku byl nález bez ložiskových změn v plicích metastatického charakteru. Byly aplikovány tři cykly NACT CBDCA+PTX (q3w). UZ prokázal regresi nálezu po NACT, byla indikována operace, American Society of Anesthesiologists (ASA) skóre 1 – dolní střední laparotomie, horní střední laparotomie, totální abdominální hysterektomie, bilaterální salpingo-ooforektomie, appendektomie, totální omentektomie a peritonektomie pánve pro peritoneální karcinomatózu. Před operací byla pacientka



Obr. 1. Ukázka mobilní aplikace SpiroGym a vybraného respiračního trenažéru.

Tab. 1. Výsledky vstupního a výstupního testování.

	Vstupní testování	Výstupní testování
WHODAS 2.0 100 % – maximální nespokojenost s kvalitou života, disability	9 %	1 %
Borgova škála subjektivně vnímaného úsilí, stupnice 6–20 bodů	14 poněkud těžké/20	10 velmi lehké/20
MoCA maximum je 30 bodů, < 26 bodů je senzitivita pro stanovení kognitivní poruchy 90 %	25/30 lehká kognitivní porucha	28/30
PSS-10 Škála vnímaného stresu, maximální skóre je 40, čím vyšší skóre, tím vyšší je úroveň stresu	29	18
6MWT	384 m	444 m
TUG	8,86 s	6,96 s
5×SST	15,24 s	10,36 s
FVC	2,07 l (76 %)	2,40 l (88 %)
FEV1	1,94 l (85 %)	1,94 l (85 %)
PEF	3,37 l/s (56 %)	6,85 l/s (113 %)
Hand Grip Test PHK vsedě, průměrná hodnota ze 3 testování	25 kg	29 kg
Hand Grip Test PHK vestoje, průměrná hodnota ze 3 testování	27 kg	29 kg

5×SST – 5× Sit-to-Stand Test, 6MWT – Six Minute Walk Test, FEV 1 – usilovně vydechnutý objem za první sekundu, FVC – usilovná vitální kapacita, MoCA – Montreal Cognitive Assessment, PEF – peak expiratory flow, nejvyšší rychlost na vrcholu usilovného výdechu, PSS-10 – Perceived Stress Scale, škála vnímaného stresu, TUG – Time Up and Go test, WHODAS – WHO Disability Assessment Schedule

celkem 3 týdny hospitalizovaná na lůžkovém oddělení a v režimu 4 ze 7 dní podstoupila intenzivní multimodální rehabilitaci.

Před zahájením rehabilitace bylo v den nástupu provedeno vstupní funkční testování a na základě výsledků byla stanovena intenzita a frekvence individuální terapie. Terapeutický program se skládal z individuální fyzioterapie, individuální ergoterapie s frekvencí 2x denně po dobu 20–30 minut a konzultací s klinickým psychologem. Nutriční parametry byly sledovány a hodnoceny po celou dobu rehabilitace [11]. Vlastní fyzioterapie u této pacientky sestávala z kondičního tréninku chůze, silového tréninku pomocí posilovací gumy Thera-Band i overballu a respirační fyzioterapie pomocí unikátního systému SpiroGym, vytvořeného ve spolupráci s biomedicínskými inženýry z ČVUT [12]. Individuální ergoterapie se zaměřovala na trénink kognitivních a rovnovážných funkcí pomocí virtuální reality, trénink jemné motoriky pomocí terapeutických hmot a relaxační cvičení pomocí Feldenkraisovy metody (FM). Tato metoda pracuje s uvědoměním si těla a pohybu, čímž spouští proces aktivního učení, který zlepšuje kvalitu života. FM pomáhá získat a/nebo zlepšit funkční nezávislost, řadí se do metod neinvazivní neuromodulace [13]. Pacientka byla v domácím prostředí opakovaně po 3 dny (pátek–neděle), kdy

prováděla autoterapii zaměřenou na respirační trénink formou teleprehabilitace pomocí mobilní aplikace SpiroGym. Tento systém umožňuje měření průtoku vdechovaného a vydechovaného vzduchu a je připojitelný přes běžný smartphone. Dále poskytuje vizuální zpětnou vazbu a monitoring pohybové aktivity při rehabilitaci v domácím prostředí (obr. 1) [12].

Prehabilitace byla ukončena 2 dny před stanoveným datem operace a bylo provedeno výstupní funkční testování. Byly vyhodnoceny výsledky vstupního a výstupního testování (tab. 1). U pacientky byl proveden plánovaný radikální operační výkon. Dle výsledku definitivní histologie a závěru multidisciplinárního týmu byla indikována k adjuvantní chemoterapii v režimu CBD-CA+PTX ve třech cyklech s udržovací léčbou PARP inhibitory dle výsledku genetického vyšetření.

Závěr

Výsledky funkčního testování na začátku rehabilitace a před operací prokázaly, že intenzivní rehabilitace má jistě smysl. Došlo ke zlepšení fyzického i psychického potenciálu pacientky, i k redukci stresu. U vybrané pacientky došlo ke zlepšení všech sledovaných parametrů. Je samozřejmě žádoucí pokračovat v monitoringu pacientky v rámci rehabilitace i v pooperačním období a při další onkologické léčbě.

Dedikace

Práce byla podpořena interním grantem Fakultní nemocnice Bulovka, č. grantu 24-IGS02-36. Podpořeno MZ ČR – RVO (FN Bul, 00064211).

Literatura

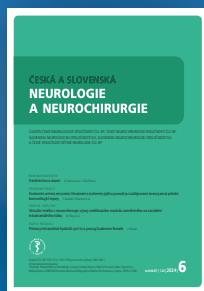
1. Lednický Š, Cibula D, Slabá Š. Prehabilitace. *Ceska Gynekol* 2020; 85(5): 352–356.
2. Leonardi M, Bickenbach J, Ustun TB et al. Definition of disability: what is in a name? *Lancet* 2006; 368(9543): 1219–1221. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69498-1.
3. Podsiadlo D, Richardson S. The timed „Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(2): 142–148. doi: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x.
4. Ejupi A, Brodie M, Gschwind YJ et al. Kinect-based five-times-sit-to-stand test for clinical and in-home assessment of fall risk in older people. *Gerontology* 2016; 62(1): 118–124. doi: 10.1159/000381804.
5. Sternäng O, Reynolds CA, Finkel D et al. Factors associated with grip strength decline in older adults. *Age Ageing* 2015; 44(2): 269–274. doi: 10.1093/ageing/afu170.
6. Holá M, Bartoš A. Krátké testy kognitivních funkcí do ordinace praktického lékaře. *Prakt Lék* 2019; 99(5): 191–196.
7. Kopecek M, Stepankova H, Lukavsky J et al. Montreal cognitive assessment (MoCA): normative data for old and very old Czech adults. *Appl Neuropsychol Adult* 2017; 24(1): 23–29. doi: 10.1080/23279095.2015.1065261.
8. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983; 24(4): 385–396.
9. Sládková P, Svěčená K, Rodová Z et al. Dotazník WHO-DAS 2.0 a možnosti jeho využití v neurorehabilitaci – pilotní studie. *Rehabilitacia* 2024; 61(2): 84–93. doi: 10.61983/lcrh.v61i2.51.
10. Williams N. The Borg rating of perceived exertion (RPE) scale. *Occupat Med* 2017; 67(5): 404–405. doi: 10.1093/occmed/kqx063.
11. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J et al. Exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(11): 2375–2390. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116.
12. Srp M. Respirační fyzioterapie v neurologii. 2022 [online]. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/172132>.
13. Švábenická M, Sládková P. Feldenkraisova metoda v ergoterapii. 2024 [online]. Dostupné z: <https://ergoterapie.cz/casopis-ergoterapie-teorie-a-praxe-1-2024/>.

Care Comm s.r.o.

nabízí předplatné následujících odborných titulů:



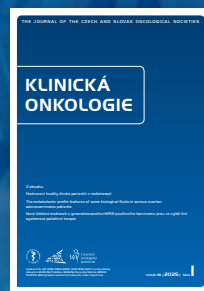
Florence
450 Kč/rok (6 čísel)



Cesk Slov Neurol N
875 Kč/rok (6 čísel)



Gastroent Hepatol
600 Kč/rok (6 čísel)



Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)



Rozhl Chir
1 440 Kč/rok (12 čísel)



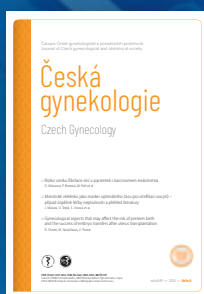
Transfuze Hematol Dnes
550 Kč/rok (4 čísla)



Otorinolaryngol Foniatr
825 Kč/rok (4 čísla)



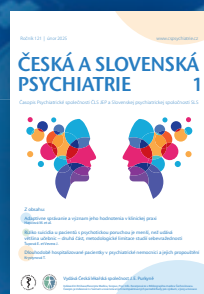
Acta Chir Plast
957 Kč/rok (4 čísla)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok (6 čísel)



Rehabil Fyz Lek
600 Kč/rok (4 čísla)



Čes a slov Psychiatr
(6 čísel)



Ces Urol
(4 čísla)

Předplatné objednávejte na predplatne@carecomm.cz.
Více informací naleznete na www.carecomm.cz.



Care Comm
we care...

Ivosidenib v léčbě metastatického cholangiocelulárního karcinomu – kazuistika

Ivosidenib in the treatment of metastatic cholangiocarcinoma – a case report

Kopecký J.¹, Hoffmann P.², Priester P.¹, Kristlová M.¹

¹ Klinika onkologie a radioterapie LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

² Radiologická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Cholangiocelulární karcinom je agresivní maligní onemocnění s rostoucí incidencí a nepříznivou prognózou, přičemž medián přežití u pokročilého onemocnění činí přibližně 12 měsíců. Standardem léčby zůstává systémová chemoterapie na bázi platinového derivátu, avšak její účinnost je limitovaná. Genetické změny jako mutace *IDH1* představují potenciální cíle pro cílenou terapii, zejména u pacientů s intrahepatálním cholangiocelulárním karcinomem. Ivosidenib, perorální inhibitor *IDH1*, prokázal ve studii fáze III ClarIDHy zlepšení přežití bez progresu onemocnění u pacientů s cholangiocelulárním karcinomem a mutací *IDH1*. **Pozorování:** Prezентujeme případ 62letého pacienta s pokročilým cholangiocelulárním karcinomem a mutací *IDH1*, u něhož na standardní chemoterapii po přechodné stabilizaci došlo k progresi. Pro přítomnost alterace *IDH1* byl pacient léčen ivosidenibem v druhé linii. Na této léčbě došlo ke stabilizaci nemoci dle RECIST kritérií. Subjektivně však došlo k významnému kvalitativnímu zlepšení. Pacient dosáhl více než trojnásobně delšího přežití bez progresu v porovnání s přežitím dosaženým v rámci klinické studie, a to bez nutnosti redukce dávky. **Závěr:** Tento případ potvrzuje význam cílené terapie u pacientů s *IDH1*-mutovaným cholangiocelulárním karcinomem, kde je nejen dosažena objektivní stabilizace nemoci, ale i výrazné subjektivní zlepšení kvality života. Tento přístup podtrhuje význam molekulárního vyšetření a podporuje využití personalizované medicíny v léčbě vzácných typů nádorů, jako je cholangiocelulární karcinom, i přes relativně nízkou frekvenci objektivních odpovědí.

Klíčová slova

cholangiocelulární karcinom – cílená terapie – ivosidenib – paliativní léčba – molekulární prediktory

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie

FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: jindrich.kopecky@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 11. 2024

Přijato/Accepted: 27. 2. 2025

doi: 10.48095/ccko2025148

Summary

Background: Cholangiocarcinoma is an aggressive cancer with an increasing incidence and a poor prognosis, typically resulting in a median survival of about 12 months for advanced cases. The standard treatment has been platinum-based systemic chemotherapy, although its effectiveness is often limited. Genetic alterations, such as mutations in the *IDH1* gene, offer potential targets for targeted therapies, particularly in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. Ivosidenib, an oral *IDH1* inhibitor, has shown improved progression-free survival in patients with *IDH1*-mutated cholangiocarcinoma, according to phase III ClarIDHy study. **Observation:** We present the case of a 62-year-old patient diagnosed with advanced cholangiocarcinoma and an *IDH1* mutation. The patient initially responded to standard chemotherapy, which led to a temporary stabilisation of the disease; however, progression was noted after 6 months. Given the presence of the *IDH1* alteration, the patient was treated with ivosidenib as a second-line therapy. This treatment resulted in disease stabilisation according to RECIST criteria. Subjectively, the patient experienced a significant improvement in the quality of life. The patient achieved more than three times longer progression-free survival than was achieved in the clinical trial, without the need for dose reduction. **Conclusion:** This case highlights the importance of targeted therapy for patients with *IDH1*-mutated cholangiocarcinoma. Not only was objective disease stabilisation achieved, but there was also a significant subjective improvement in the quality of life. This underscores the value of molecular testing and supports the use of personalised medicine when treating rare cancer types like cholangiocarcinoma, even in instances where objective responses are relatively uncommon.

Key words

cholangiocarcinoma – targeted therapy – ivosidenib – palliative care – molecular predictors

Úvod

Cholangiocelulární karcinom (cholangiocarcinoma – CCA) je agresivní maligní onemocnění vznikající z cholangiocyty v biliárním traktu. Na základě lokalizace rozlišujeme intrahepatální perihilární a distální subtyb CCA [1]. Celosvětová incidence činí přibližně 1–3 případy na 100 000 obyvatel ročně, přičemž medián přežití u pokročilého onemocnění se pohybuje kolem 12 měsíců a 5leté přežití kolem 10 % [2,3].

Intrahepatální CCA (iCCA) je druhým nejčastějším primárním karcinomem jater, u kterého je pozorována rostoucí incidence a úmrtnost [4]. Vzhledem k dlouho asymptomatickému průběhu onemocnění je iCCA často dia-

gnostikován v pokročilém stadiu, kdy navzdory významným technickým pokrokům a multimodálním terapeutickým přístupům je prognóza špatná.

Léčba lokálně pokročilého a metastatického onemocnění je založena na podávání systémové chemoterapie na bázi platinových derivátů. V první linii je již více než 10 let standardem léčby kombinace cisplatiny s gemcitabinem [5]. V druhé linii lze podávat kombinovanou chemoterapii na bázi 5-fluorouracilu, oxaliplatiny a leukovorinu [6]. V posledních letech došlo ke zlepšení výsledků první linie díky přidání inhibitoru imunitních kontrolních bodů [7,8].

Pokroky v oblasti molekulární charakterizace iCCA umožnily identifikaci ně-

kterých terapeuticky targetabilních aberací. Výskyt těchto alterací (např. mikrosatelitová nestabilita, fúze *NTRK*, mutace *FGFR*) je však vzácný [9–11]. Mezi ně patří také mutace genu izocitrátdehydrogenázy 1 (*IDH1*), která se vyskytuje asi u 13 % iCCA a hraje klíčovou roli v patogenezi onemocnění [12].

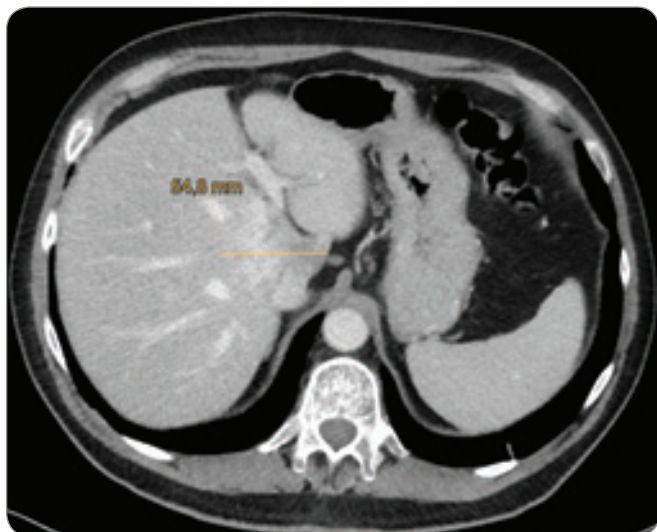
U pacientů se somatickou mutací *IDH1* byla v rámci klinické studie fáze III ClarIDHy prokázána účinnost ivosidenibu, který významně prodloužil přežití bez progresu onemocnění (progression free survival – PFS) ve srovnání s placebem (2,7 vs. 1,4 měsíce; $p < 0,0001$). Medián celkového přežití (overall survival – OS) byl 10,3 měsíce u pacientů léčených ivosidenibem oproti 7,5 měsíce



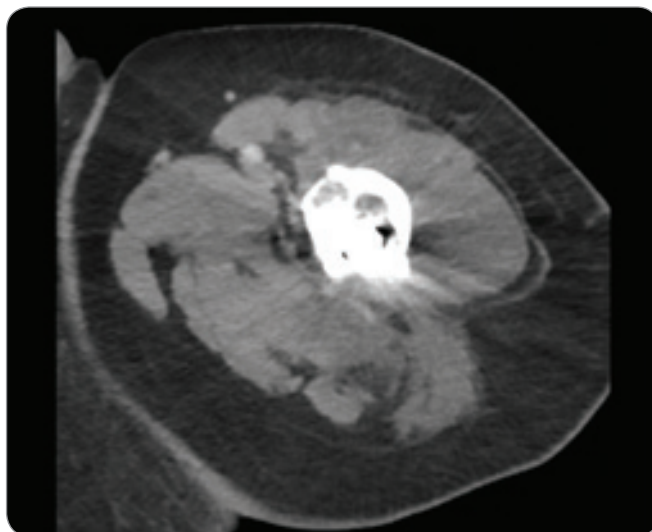
Obr. 1A. Vstupní CT z oblasti jaterního hilu.



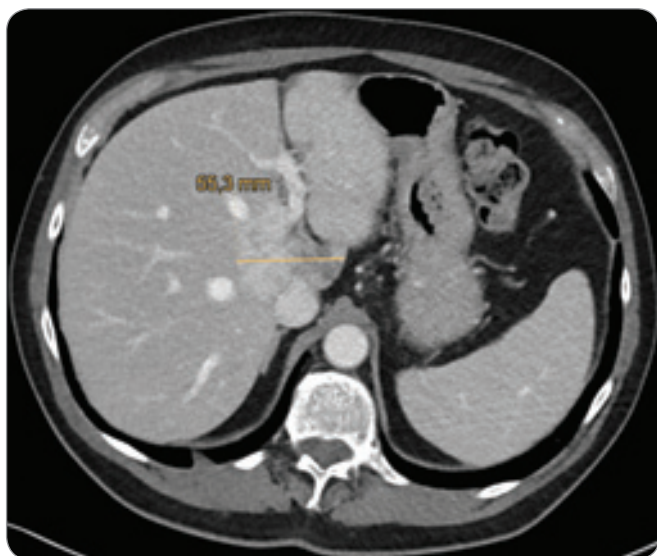
Obr. 1B. Vstupní CT z oblasti levého femuru.



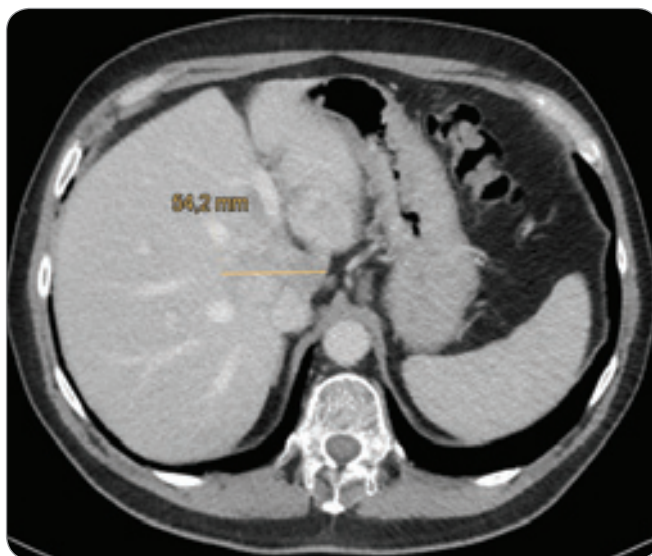
Obr. 2. Kontrolní CT z průběhu léčby systémovou terapií.



Obr. 3. Zobrazení levého femuru po provedené stabilizaci patologické fraktury.



Obr. 4. Zhodnocení CT před zahájením cílené terapie ivosidenibem.



Obr. 5. První přeshetření CT při léčbě ivosidenibem (červen 2024).

u pacientů na placebo (HR 0,79; 95% CI 0,56–1,12). Jednoleté přežití bylo 43 % pro ivosidenib vs. 36 % pro placebo [11].

Tento článek prezentuje kazuistiku pacienta s generalizovaným iCCA a dlouhodobým PFS při léčbě ivosidenibem v druhé linii.

Popis případu

Pacient ve věku 62 let, bez významných interních komorbidit, byl poprvé vyšetřen na našem pracovišti v červnu 2023. Byl odeslán ze spádového zdravotnického zařízení kvůli nemožnosti provedení diagnostiky a histologické veri-

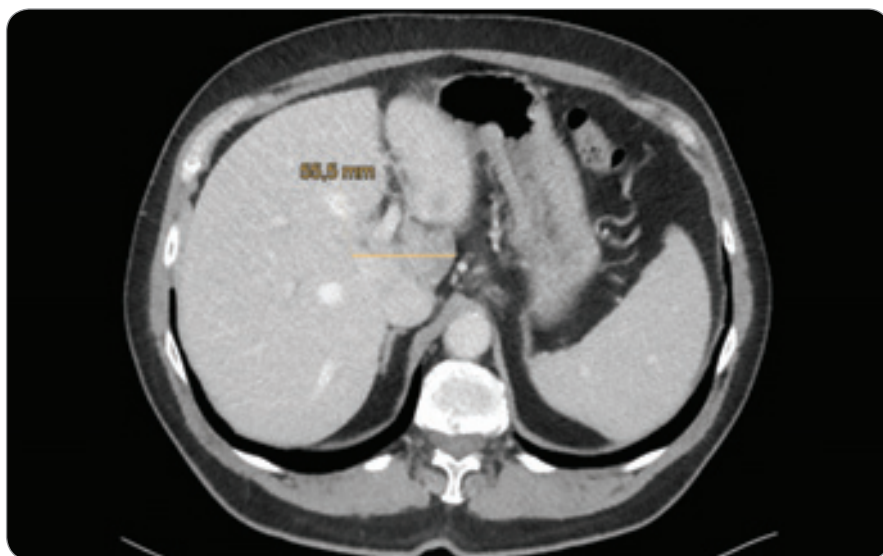
fikace ložisek v oblasti jaterního hilu a levého femuru (obr. 1A, B). Ve spolupráci s radiology byla jako optimální metoda zvolena biopsie z oblasti jaterního hilu. Histologické vyšetření odhalilo až níže diferencovaný adenokarcinom a spolu s imunohistochemickým profilem svědčilo o původu tumoru v pankreatobiliární oblasti. Případ byl uzavřen jako metastatický tumor pocházející z pankreatobiliární oblasti.

S ohledem na histopatologický nálezný byl u pacienta zahájena paliativní chemoterapie ve standardním složení cisplatina (20 mg/m², dny 1 a 8) v kombinaci

s gemcitabinem (1 000 mg/m², dny 1 a 8). Od července 2023 pacient podstoupil celkem šest cyklů. Nejlepší dosaženou léčebnou odpovědí byla stabilizace nemoci dle CT z počátku listopadu 2023 (obr. 2).

V průběhu chemoterapie byla provedena paliativní ortopedická operace s cílem stabilizace postižené diafýzy levého femuru. Kvůli bolestem vyvolávaným metastatickým onemocněním byla aplikována analgetická radioterapie na levý femur v dávce 20 Gy rozložených do pěti frakcí (obr. 3).

Systémová cytostatická terapie byla snášena dobře až na typické vedlejší



Obr. 6. Kontrolní CT při léčbě ivosidenibem (říjen 2024).

účinky, jako bylo nechutenství, nevolnosti, únava a dále očekávané alterace krevního obrazu, pro které byl léčebný interval upravován. Avšak CT vyšetření ze začátku roku 2024 odhalilo progresi v oblasti jater a nově i progresi v oblasti levého femuru (obr. 4).

Vzhledem k výskytu vzácného typu onemocnění bylo schváleno molekulárně genetické vyšetření, které detekovalo patogenní mutace v genech *IDH1* (p.R132C) a *FGFR2* (p.Pro286_Lys300delinsGln). Po schválení žádosti o zvýšenou úhradu byla v březnu 2024 zahájena léčba ivosidenibem (Tibsovo®). Samotná léčba probíhala po celou dobu bez větších nežádoucích účinků. Pacient subjektivně udával zlepšení svého stavu, vč. poklesu bolesti v oblasti levého femuru a kyčle, což mu umožnilo chůzi s podporou francouzských holí. První kontrolní CT po 3měsíční terapii potvrdilo stabilizaci nemoci dle RECIST 1.1 kritérií (obr. 5).

V průběhu léčby ivosidenibem došlo ke komplikaci spojené s nádorovým onemocněním v podobě rozvoje akutní cholangitidy s nutností provedení endoskopické retrográdní cholangiopankreatikografie s papilotomií a přechodným zavedením pankreatického pigtailu, to vše za antibiotické clony piperacilin/tazobactam. Pro tuto infekční komplikaci byla léčba ivosidenibem krátkodobě přerušena. Nicméně i tak byla potvrzena v listopadu 2024 pokračující stabilizace nemoci (obr. 6). Bohužel CT vyšetření

v lednu 2025 odhalilo progresi v oblasti jater i femuru. I přes tuto progresi pacient nadále udával zlepšení kvality života, zmírnění bolesti a snížení potřeby analgetik. Po konzultaci s pacientem a probrání terapeutických možností byla zahájena další linie léčby kombinovanou chemoterapií mFOLFOX6.

Diskuze

Na našem případě ilustrujeme přínos cílené léčby ivosidenibem u pacienta s pokročilým cholangiocelulárním karcinomem s mutací *IDH1* po selhání standardní terapie založené na platinovém derivátu.

IDH1 je metabolický enzym v cytoplasmě a peroxizomech, který hraje roli v mnoha buněčných procesech, vč. mitochondriální oxidativní fosforylace, metabolismu glutaminu, lipogeneze, detekce glukózy a regulace buněčného redoxního stavu [13]. Mutace *IDH1* vede ke zvýšené aktivitě enzymu, což v konečném důsledku omezuje schopnost demethylace histonů a DNA, a je spojena se vznikem mnoha nádorových onemocnění vč. CCA. Ivosidenib inhibuje mutovaný *IDH1*, čímž brání působení histonových demethyláz a obnovuje normální metylační podmínky, čímž podporuje diferenciaci buněk a regulaci onkogenů [14].

Podobně jako v klinické studii ClarIDHy, kde dominantním efektem léčby nebyla kompletní či parciální od-

pověď, bylo i v našem případě dosaženo „pouze“ stabilizace [11]. Přestože stabilizace nemoci nemusí být vždy vnímána jako optimální výsledek léčby, subjektivní zlepšení stavu pacienta a jeho kvality života jsou u onemocnění, jako je CCA, velmi podstatné. Nejde však pouze o samotnou protinádorovou léčbu, ale důležitou součástí je i další podpůrná terapie, jak tomu bylo i u našeho pacienta, kdy byl systémový efekt terapie podpořen paliativní radioterapií. V našem případě došlo ke zmírnění bolesti v oblasti patologické fraktury, zlepšení pohyblivosti a snížení potřeby analgetik, což demonstruje význam léčby zaměřené nejen na objektivní odpovědi, ale i na subjektivně vnímanou kvalitu života, jak bylo rovněž potvrzeno ve studii ClarIDHy [11].

Přestože se u našeho pacienta neobjevily žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou, je důležité zdůraznit, že výskyt komplikací, jako je např. prodloužení QT intervalu, by měl být monitorován, protože tyto komplikace mohou být závažné a ovlivnit další možnosti léčby. Mezi další nežádoucí účinky patří nauzea, anemie, zvýšení hladiny bilirubinu a hypokalemie [11].

V souvislosti s nežádoucími účinky je nutné před zahájením samotné terapie zvážit možné lékové interakce. Pacienta je rovněž nutné instruovat, jak má daný lék užívat a čeho by se měl vyvarovat. S ohledem na farmakologické vlastnosti by neměl být ivosidenib užíván s jídlem obsahujícím vysoké množství tuku nebo bezprostředně po něm, mohlo by to totiž zvýšit míru vstřebávání až o 25 %. Pacient by měl být také poučen o zákazu užívání grapefruitových produktů či produktů obsahujících třezalku tečkovanou, které mohou vést k neúměrnému zvýšení, nebo naopak snížení sérové hladiny ivosidenibu [14]. Z důvodů možných interakcí s dalšími léky jsme u našeho pacienta provedli kontrolu klinickým farmakologem. V našem případě bylo doporučeno vyšší obezřetnost stran prodloužení QTc intervalu, kdy pacient užíval několik léčiv s potenciálem k prodloužení QTc intervalu, jako byl granisetron, solifenacin, trazodon a sertralin. Z tohoto důvodu byla tato léčba revidována a např. stran léčby nevolnosti byl pacient převeden na itoprid.

Pokud jde o dosažený efekt léčby ve smyslu PFS, náš pacient byl bez progresu 12 měsíců od zahájení léčby ivosidenibem. Ve studii ClarIDHy bylo dosaženo mediánu PFS 3,8 měsíce ve srovnání s placebem, což ukazuje, že i v reálné klinické praxi lze dosahovat významně lepších výsledků [11]. A ačkoliv došlo u našeho pacienta k progresi, díky mezioborovému přístupu a spolupráci s gastroenterology, klinickým farmakologem a radiačním onkologem došlo k prodloužení života s dobrou kvalitou.

Závěr

Na závěr lze konstatovat, že ivosidenib může pacientům s IDH1-mutovaným iCCA poskytnout významný benefit, a to jak v oblasti objektivní stabilizace nemoci, tak i v prodloužení samotného přežití. Tento případ podtrhuje důležitost nejen včasné indikace provedení molekulární analýzy k ověření přítomnosti terapeuticky cílené mutace, ale zároveň vyzdvihuje mezioborovou spolupráci, která vede ke komplexní péči. Ta může u vzácných typů nádorů přispět

ke zlepšení kvality života a potenciálně i k delšímu přežití pacientů.

Literatura

1. Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A et al. Treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma – a multidisciplinary approach. *Cancers* 2022; 14(2): 362. doi: 10.3390/cancers14020362.
2. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS et al. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise. *Oncologist* 2016; 21(5): 594–599. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0446.
3. Elgenidy A, Afifi AM, Jalal PK. Survival and causes of death among patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States from 2000 to 2018. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022; 31(12): 2169–2176. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0444.
4. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136(4): 1134–1144. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.038.
5. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(14): 1273–1281. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
6. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
7. Oh DY, He AR, Qin S et al. 56P updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer

(BTC). *Ann Oncol* 2022; 33: S565–S566. doi: 10.1016/jannonc.2022.07.084.

8. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10391): 1853–1865. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
9. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731–739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
10. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
11. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(11): 1669–1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.
12. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10(4): 751–765. doi: 10.21037/jgo.2019.03.10.
13. Mondesir J, Willekens C, Touat M et al. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets: current perspectives. *J Blood Med* 2016; 7: 171–180. doi: 10.2147/JBM.S70716.
14. Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E et al. Discovery of AG-120 (ivosidenib): a first-in-class mutant IDH1 inhibitor for the treatment of IDH1 mutant cancers. *ACS Med Chem Lett* 2018; 9(4): 300–305. doi: 10.1021/acsmedchemlett.7b00421.

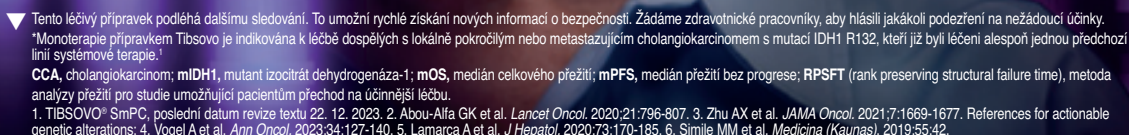


TIBSOVO®:
PERSONALIZOVANÁ LÉČBA
PRO MAXIMÁLNÍ BENEFIT*

Pro Vaše **předléčené** pacienty
s mutací IDH1 R132*:

- Zdvojnásobuje mOS oproti placebu na 10,3 měsíce ($p < 0,001$ RPSFT-upraveno)³
- Dobře zvládnutelný bezpečnostní profil¹⁻³

**NABÍDNĚTE VAŠIM
PACIENTŮM S CCA
A MUTACÍ IDH1
VÝHODU CÍLENÉ LÉČBY**



SERVIER
moved by you

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 cholangiolakariomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **ČÁLOKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře 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) užívána perorálně jednou denně. 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 cholangiolakariomu:* 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívána perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užítí tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciálního 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. Vrožený 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:** *Diferenční anamnéza u pacientů s AML:* Bez léčby může být diferenční syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenčního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli vystražnou kartu pacienta. Přeruste léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné znaky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. *Prodloužení intervalu QTc:* Jakékoli abnormality mají být neproděně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmů 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 městvátným srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furosemidu klinicky indikováno ke vylučování příznaků diferenčního 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. Ivosidenibu by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu aluminia 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 se opatrností a pečlivě sledujte. Používejte se 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 induktry 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; itraconazol, 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. Isovoldin 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 isovoldin byla hlášena únavu a závrať. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY: u AML: Velmi časté:** Diferenciální syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závrať, 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, únavu, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Časté:** Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pad, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ: VLASTNOSTI:** Isovolin je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát ((-KGA) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenizi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku isovoldinu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v době uzavření lahvičky, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ:** 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 22. 12. 2023. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92244 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 216/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

*pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Diethyldithiocarbamate-copper complex ignites the tumor microenvironment through NKG2D-NKG2DL axis

Dumut DC, Hajduch M, Zacharias AM et al.

Front Immunol 2025; 16: 1491450. doi: 10.3389/fimmu.2025.1491450.



Pokročilý metastazující kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) s deficitem systému oprav chybného párování bází (mismatch repair deficiency – MMR-d), neboli imunitně „horký“ CRC, vykazuje významně lepší klinickou odpověď ve srovnání s MMR-proficientním (MMR-p), neboli imunitně „studeným“ CRC. Druhý jmenovaný typ představuje 95 % všech CRC a vyznačuje se nízkou imunogenicitou.

V poslední době si pozornost ve výzkumu rakoviny vysloužil disulfiram (Antabus), původně schválený pro léčbu alkoholizmu, a to díky své antineoplastické aktivitě v preklinických studiích. Řada prací upozornila na účinnost různých forem a metabolitů disulfiramu. Například metabolisme disulfiramu v gastrointestinálním traktu a krevním řečišti se tvoří diethyldithiokarbamát, silný chelátor dvojmocných kovů, jako jsou Cu^{2+} . Po chelataci Cu^{2+} diethyldithiokarbamátem vzniká primární protinádorová látka bis-diethyldithiokarbamát-měďnatý komplex (CuET). Ten je možné formulovat jako nanočástice či lipozomy a již prokázal účinnost v preklinických modelech, vč. CRC.

V recentně publikované studii autoři zkoumali vliv CuET nanočástic na nádorové mikroprostředí CRC. Ukazuje se, že CuET mění imunologicky neaktivní nádory na ohniska protinádorové imunitní odpovědi – s vyšší infiltrací lymfocytů, se zvýšenou cytotoxickou aktivitou NK a T buněk a lepším rozpoznáváním nádorových buněk lymfocyty prostřednictvím neklasické aktivace osy NKG2D/NKG2DL. *In vivo* pak byla prokázána silná protinádorová účinnost a relativní bezpečnost CuET.

Uvedená studie tedy odhaluje další mechanismus účinku CuET coby silného imunomodulátoru, měnící imunitně „chladné“ nádory na „horké“.

Quality of life in early breast cancer patients after adjuvant accelerated partial-breast irradiation (APBI) in randomized trial

Burkon P, Selingerova I, ... Kazda T et al.

Front Sci Rep 2025; 15(1): 1387. doi: 10.1038/s41598-025-85342-2.



Akcelerované parciální ozáření prsu (accelerated partial breast irradiation – APBI) představuje další možnost adjuvantní léčby u vybraných pacientek s časným karcinomem prsu (breast cancer – BC).

Naše prospektivní randomizovaná studie porovnává kvalitu života související se zdravím (health related quality of life – HRQoL) u žen léčených vysoce konformní technikou zevního ozáření APBI oproti ženám s častěji používaným mírně hypofrakcionovaným ozařováním celého prsu (hypofractionated whole-breast irradiation – hypo-WBI). Zařazovanými pacientkami byly ženy starší 50 let s časným BC (G1/2 DCIS $\leq$ 25 mm nebo s G1/2 invazivním nelobulárním, luminal-like HER2-negativním karcinomem $\leq$ 20 mm) po prs zachovávající operaci, s negativními resekčními okraji. V rameni APBI bylo aplikováno 30 Gy v 5 po sobě jdoucích denních frakcích, v rameni hypo-WBI 40 Gy v 15 frakcích plus boost 10 Gy v 5 frakcích do lůžka nádoru. Pacientky vyplňovaly oficiální český překlad dotazníků EORTC QoL, vč. dotazníku specifického pro onkologické pacienty QLQ-C30 a pro pacientky s karcinomem prsu QLQ-BR45, a to před ozařováním (výchozí stav), na konci ozařování (M0) a dále po 1, 3, 6, 12 a 24 měsících po ozařování. K analýze rozdílů v HRQoL mezi jednotlivými rameny byly použity lineární regresní modely.

U 85 zařazených pacientek nebyly na začátku studie mezi oběma rameny zjištěny žádné rozdíly ve skóre HRQoL. Pacientky v rameni APBI uváděly v 6. měsíci příznivější hodnocení celkového zdravotního stavu ($p = 0,055$). Ostatní funkční škály vykazovaly v rameni hypo-WBI na konci ozařování pokles ($p = 0,027$ pro fyzické fungování), během ozařování se naopak zvýšilo symptomatické skóre.

Mezi rameny byly na konci ozařování pozorovány významné rozdíly u hodnot škály bolesti ($p = 0,002$), nežádoucích účinků systémové léčby ($p = 0,004$) a symptomů souvisejících s prsem ($p < 0,001$), přičemž vyšší skóre bylo zaznamenáno v rameni hypo-WBI. Během sledování se skóre na symptomatických škálách vrátilo minimálně na výchozí hodnoty. Pacientky s časným BC léčené pomocí APBI vykazovaly ve srovnání s hypo-WBI non-inferiorní krátkodobé i pozdní výsledky HRQoL. V návaznosti na předchozí zjištění týkající se toxicity léčby naznačují slibné výsledky dosažené v doménách bolesti a symptomů souvisejících s prsem, že by APBI mělo být důsledně zvažováno jako možnost léčby u vybraných pacientek s BC s nízkým rizikem.

Biomarkers, omics and artificial intelligence for early detection of pancreatic cancer**Murray K, Oldfield L, Stefanova I et al.***Semin Cancer Biol* 2025; 111: 76–88. doi: 10.1016/j.semcancer.2025.02.009.

Duktální adenokarcinom slinivky břišní (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) je často diagnostikován až v pozdních stadiích, kdy jsou možnosti léčby omezené. Na rozdíl od jiných nádorových onemocnění neexistují pro záchyt PDAC žádné populační screeningové programy. Včasné odhalení všech případů onemocnění, ačkoli je naléhavě potřebné, tak zůstává stále nedosažitelné. Screening nebo sledování jsou nabízeny pouze jedincům z určitých vysoce rizikových skupin.

Ve vědecké literatuře lze najít mnoho navrhovaných biomarkerů s potenciálem včas detekovat PDAC. Téměř výlučně byly tyto kandidátní biomarkery identifikovány a validovány ve vzorcích odebraných od jedinců, u nichž již byl PDAC diagnostikován. Účinnost biomarkerů při záchytu onemocnění ve stadiích I a II je často prezentována jako důkaz, že biomarkery mohou odhalit časné onemocnění. PDAC však postupuje rychle a schopnost biomarkerů detekovat onemocnění během měsíců potřebných k diagnóze, pokud pacienti nebyli časné na tyto biomarkery testováni, zůstává neznámá.

Vzhledem k individuálním rozdílům a heterogenitě nádorů je již dlouho známo, že žádný jednotlivý biomarker neodhalí všechny jedince s PDAC, ale že bude zapotřebí používat spíše celé panely biomarkerů. Budoucí modely, které integrují biomarkery získané z tělesných tekutin např. s algoritmy umělé inteligence využívajícími elektronických zdravotních záznamů, představují významnou příležitost ke zlepšení přesnosti a účinnosti včasné detekce PDAC. Pokročily i schopnosti zobrazovacích metod stejně jako metod analýzy obrazových dat, vč. radiomiky a algoritmů umělé inteligence.

Tzv. nositelná elektronika si zase získala pozornost pro svůj potenciál cenově dostupného monitorování zdravotního stavu pacientů, rychlý přístup ke zdravotním datům a neinvazivitu. V současné době však neexistuje nositelná elektronika, která by dokázala odhalit zánět slinivky břišní nebo její karcinom. Nicméně objevují se údaje o časných, nenápadných příznacích rakoviny obecně, které mohou být přístupné pro detekci pomocí elektronických senzorů a pro další sledování, např. pomocí chytrých telefonů.

Souběžně s výzkumem a identifikací biomarkerů je nezbytné posoudit nákladovou efektivitu navrhovaných testů, a pomoci tak tvůrcům zdravotních politik při rozhodování o jejich zavedení do praxe. Stejně tak je nezbytné posoudit, zda budou navrhované metody testování akceptovatelné osobami, pro které jsou vyvíjeny. Nedílnou součástí výzkumu biomarkerů by tedy mělo být i ověření způsobů, jak oslovit veřejnost.

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

**PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ**

WWW.TERAPIE.DIGITAL



**REDAKČNÍ
ZPRACOVÁNÍ
ROZHOVORŮ A ZPRÁV
V MÍSTĚ KONÁNÍ
KONGRESU**



**VIDEOZÁZNAMY
Z PŘEDNÁŠEK
A WORKSHOPŮ**



**PUBLIKOVÁNÍ
SOUHRNNÝCH ZPRÁV
V ODBORNÝCH
ČASOPISECH**

ZENTIVA

TRADICE, PODPORA A SOUČÁST ČESKÉ EKONOMIKY

ZENTIVA

Určeno pro odbornou veřejnost
Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10,
Česká republika, www.zentiva.cz
ID 663753/06/2024

Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT
JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST



publikační činnost:
odborné knihy
a časopisy pro lékaře
a specialisty



webové portály
se zdravotnickou
tematikou



kompletní servis
při natáčení
videorozhovorů
a on-line kongresového
zpravodajství



originální kongresové
zpravodajství



pořádání tiskových
konferencí
nebo kulatých stolů



POMŮŽEME
VÁM
S VYDÁNÍM
ODBORNÝCH
KNIH
A PUBLIKACÍ.

Do všeho,
co děláme,
dáváme své
srdce.



Care Comm
we care...

V případě zájmu se na nás
neváhejte obrátit:
www.carecomm.cz
info@carecomm.cz

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

doc. MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
PharmDr. Roman Goněc

MUDr. Peter Grell, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
MUDr. Karel Cwientka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Michal Chovanec, Ph.D., Bratislava

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, Brno
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, M.D., Rome
Assoc. Prof. Jeong Eon Lee, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
doc. MUDr. Bc. Patrik Palacka, PhD, MPH, MBA, Bratislava
Prof. Yeon Hee Park, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha
Assoc. Prof. Igor Puzanov, MD, Nashville
doc. MUDr. Katarína Rejleková, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Brno
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jan Klášterský, Ph.D., Brusel

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2025

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR E 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz.

Nakladatel: Care Comm s.r.o., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5

Odpovědná redaktorka: Ing. Petra Polsen, e-mail: petra.polsen@carecomm.cz

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Lucie Pokorná, Ing. Jaroslav Zámečník

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2025 činí 540 Kč (22 eur) Objednávka předplatného ČR i SK na adrese: předplatne@carecomm.cz.

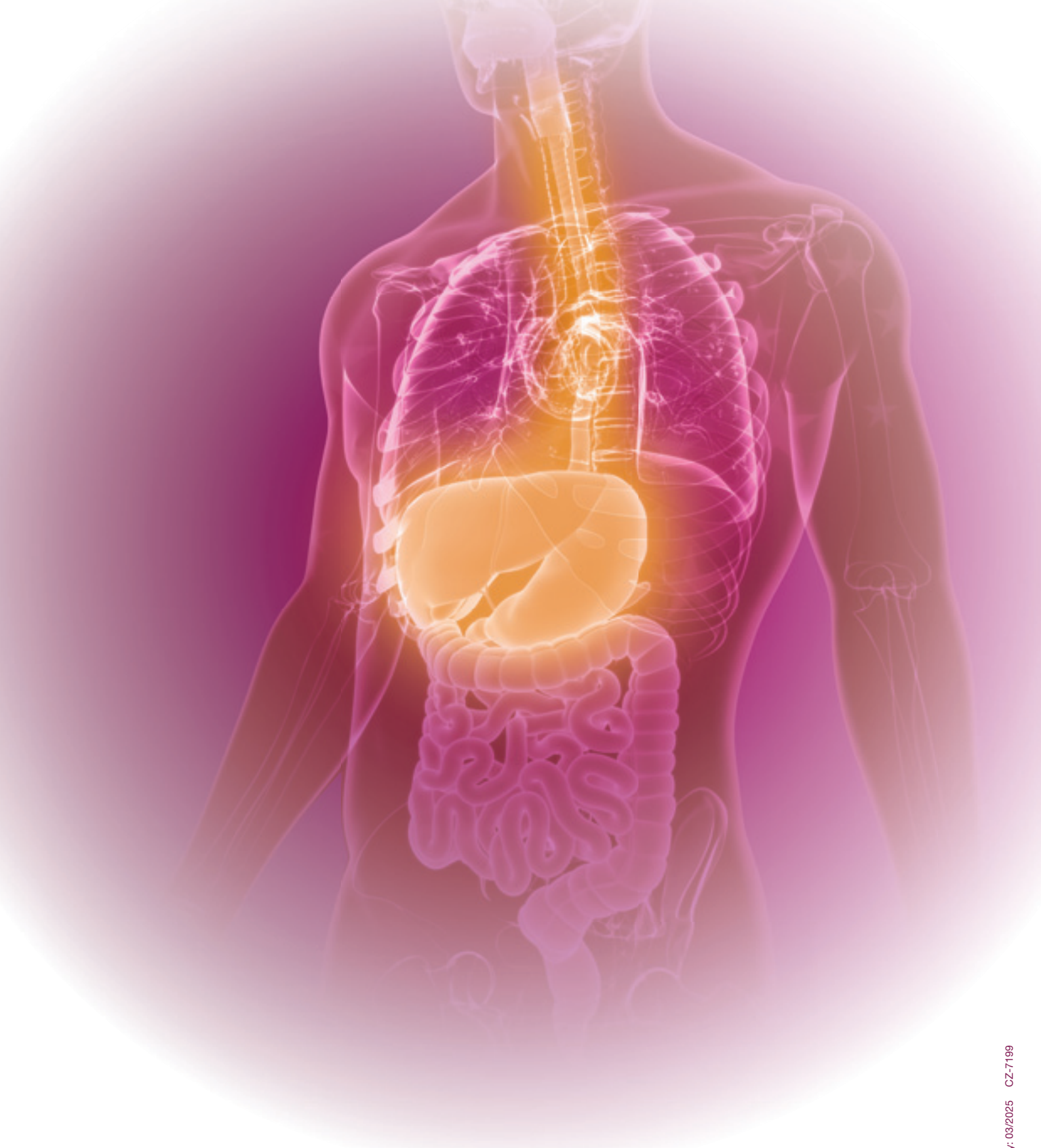
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail petra.polsen@carecomm.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu.

Toto číslo vychází 15. 4. 2025



**Váš partner v léčbě
nádorů zažívacího traktu**

AstraZeneca 

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

**CELKOVÉ PŘEŽITÍ
VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ¹**

Kombinace Lonsurf® s bevacizumabem dosahuje dosud nepřekonaných výsledků ve 3. linii léčby mCRC, mediánu OS 10,8 měsíce, kdy téměř polovina pacientů přežívá více než 12 měsíců.¹

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracil hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracil hydrochloridum). **INDIKACE***: V kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové EGFR látky**. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální janky, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušení dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávána jednou za 2 týdny**. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita**: antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie**: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky**: laktosa. **INTERAKCE***: Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudinu). **FERTILITA***: Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryoconservace vajíček nebo spermií**. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: může být pozorována únava, závrať nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anémie,

trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, závrať, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinémie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxikace, parestezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glossitida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárné-plantární erytrodysestzie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepřijemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. Vzácné*: Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestzie, hyperestzie, hypoeestzie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zácpa z úst, buklální polyb, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. **Post-marketingové zkušenosti**: hlášené případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/>. Přípravek k dispozici v lékárnách. 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
**všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

SERVIER
moved by you